

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-506205

(P2002-506205A)

(43) 公表日 平成14年2月26日 (2002.2.26)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード* (参考)
G 0 1 N 27/30		G 0 1 N 27/30	A 4 B 0 6 3
			Z
C 1 2 Q 1/00		C 1 2 Q 1/00	C
G 0 1 N 27/327			3 5 3 Z
27/416		27/46	3 3 6 Z
		審査請求 未請求	予備審査請求 有 (全 99 頁)

(21) 出願番号 特願2000-534863(P2000-534863)
(86) (22) 出願日 平成11年2月22日(1999.2.22)
(85) 翻訳文提出日 平成12年9月1日(2000.9.1)
(86) 国際出願番号 P C T / U S 9 9 / 0 3 7 8 1
(87) 国際公開番号 W O 9 9 / 4 5 3 7 5
(87) 国際公開日 平成11年9月10日(1999.9.10)
(31) 優先権主張番号 0 9 / 0 3 4 , 4 2 2
(32) 優先日 平成10年3月4日(1998.3.4)
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 セラセンス、インク。
アメリカ合衆国、94502 カリフォルニア
州、アラメダ、サウス ループ ロード
1360
(72) 発明者 セイ、ジェームズ
アメリカ合衆国、94501 カリフォルニア
州、アラメダ、パール ハーバー 2800
(72) 発明者 トマスコ、マイケル エフ。
アメリカ合衆国、95014 カリフォルニア
州、カバートーノ、ボビー ドライブ
22528
(74) 代理人 弁理士 池内 寛幸 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 電気化学バイオセンサの製造方法

(57) 【要約】

電気化学センサを含む、複製可能な表面を備えた小型センサの製造方法。一方法は、基板の表面に溝を形成し、前記溝に導電材料を配し電極を形成することを含む。前記導電材料は、他のインバクト法およびノンインバクト法により基板上に形成することもできる。好ましい実施の形態において、前記方法は、連続した基板ウェブを設ける工程と、前記連続した基板ウェブ上に導電材料のパターンを配置し、一以上の作用電極および/または対向電極を形成する工程とを含む。

BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】

【請求項1】 基板を供給する工程と、前記基板の一以上の表面に一以上の溝を形成する工程と、前記一以上の溝に導電材料を配し一以上の電極を形成することにより生成物センサを製造する工程とを含むセンサ製造方法。

【請求項2】 基板を供給する工程と、ノンインパクト印刷により前記基板の一以上の表面に導電材料を配し、一以上の電極を形成することにより生成物センサを製造する工程とを含むセンサ製造方法。

【請求項3】 基板を供給する工程と、導電材料を含むフィルムまたはシートを供給する工程と、前記導電材料を前記フィルムまたはシートから前記基板に転写して一以上の電極を形成することにより生成物センサを製造する工程とを含むセンサ製造方法。

【請求項4】 前記ノンインパクト印刷が、ピエゾジェットまたはインクジェット印刷、電子写真、磁力記録または粒子線写真印刷を含む請求項2に記載の方法。

【請求項5】 前記基板が枚葉給紙方法で供給される請求項1～3に記載の方法。

【請求項6】 前記基板が、連続したウェブとして供給される請求項1～3に記載の方法。

【請求項7】 前記ウェブから前記センサを切り離すことにより、前記生成物センサを取り出す工程を更に含む請求項6に記載の方法。

【請求項8】 前記ウェブから前記センサを押圧することにより、前記生成物センサを取り出す工程を更に含む請求項6に記載の方法。

【請求項9】 前記基板が非導電性プラスチックまたはポリマ材料を含む請求項1～3に記載の方法。

【請求項10】 前記基板がポリカーボネート、ポリエステル、または、そのコポリマーを含む請求項1～3に記載の方法。

【請求項11】 前記基板がグリコール修飾 (glycol-modified) ポリエチレンテレフタレートを含む請求項1～3に記載の方法。

【請求項12】 前記の一以上の溝の形成が、前記基板に前記一以上の溝を機

械的にプレスすることを含む請求項1に記載の方法。

【請求項13】 前記の一以上の溝の形成が、型押し工具を用いて前記基板に前記一以上の溝を機械的にプレスすることを含む請求項1に記載の方法。

【請求項14】 前記型押し工具が型押しスタンプを含む請求項13に記載の方法。

【請求項15】 前記型押し工具が、エッチング処理を施したシリコン、鋼鉄、サファイア、エポキシ材、またはセラミックから形成される請求項13に記載の方法。

【請求項16】 前記の一以上の溝の形成が、溝パターンを形成することを含み、前記型押し工具が、前記基板に前記溝パターンをプレスするために使用される浮出部パターンを有する請求項13に記載の方法。

【請求項17】 機械的にプレスする前に、前記基板または前記型押し工具を加熱する工程を更に含む請求項13に記載の方法。

【請求項18】 前記基板に、前記生成物センサの設計形状と一致するパーフォレーションを形成する工程を更に含む請求項1～3に記載の方法。

【請求項19】 前記の一以上の溝の形成が、前記基板に前記一以上の溝をレーザー切削することを含む請求項1に記載の方法。

【請求項20】 前記の一以上の溝の形成が、一以上の溝を前記基板の一表面に形成することを含む請求項1に記載の方法。

【請求項21】 前記の一以上の溝の形成が、一以上の溝を前記基板の二つの表面のそれぞれに形成することを含む請求項1に記載の方法。

【請求項22】 前記の導電材料を配することが、導電材料を含有する液体を前記一以上の溝に塗布することを含む請求項1に記載の方法。

【請求項23】 前記基板の表面から過剰液体を拭い取る工程を更に含む請求項22に記載の方法。

【請求項24】 前記拭い取りがコーティングブレードを用いて拭い取ることを含む請求項23に記載の方法。

【請求項25】 前記の導電材料を配することが、溶剤に溶解または分散剤に分散させた前記導電材料を前記一以上の溝に塗布することと、前記塗布された導

電材料から前記溶剤または分散剤を除去し、前記一以上の溝に導電トレースを形成することを含む請求項1に記載の方法。

【請求項26】 前記の一以上の溝に導電材料を配することが、拭い取り法、スプレー法、コーティング法、フラッディング法、含浸ローラーを用いた塗布法、またはポンピング法により、導電材料を含有する液体で前記溝を充填することを含む請求項1に記載の方法。

【請求項27】 前記導電材料の少なくとも一部に浸出不可感知層を配し一以上の作用電極を形成する工程を更に含む請求項1～3に記載の方法。

【請求項28】 前記感知層の中または上に配される電子移動剤を供給する工程を更に含む請求項27に記載の方法。

【請求項29】 前記の感知層を配することが、射出された液滴による方法を用いて前記導電材料に前記感知層を塗布することを含む請求項27に記載の方法。

【請求項30】 前記の感知層を配することが、ピエゾジェット印刷法により前記導電材料に前記感知層を塗布することを含む請求項27に記載の方法。

【請求項31】 前記導電材料が炭素または金属を含む請求項1～3に記載の方法。

【請求項32】 前記導電材料が、導電性インクまたはペーストとして前記溝に塗布される請求項1に記載の方法。

【請求項33】 前記導電材料が、金、銀、または銅を含む請求項1～3に記載の方法。

【請求項34】 前記導電材料が結合剤を含み、前記方法が更に前記一以上の溝中の前記結合剤を硬化させる工程を含む請求項1～3に記載の方法。

【請求項35】 前記導電材料を、液体前駆物質として前記溝に塗布する請求項1に記載の方法。

【請求項36】 前記導電材料を、前記液体前駆物質を複数回適用することにより塗布する請求項31に記載の方法。

【請求項37】 前記一以上の電極上に膜層を適用する工程を更に含む請求項1～3に記載の方法。

- 【請求項38】 前記膜層が、物質移動制限層を含む請求項37に記載の方法。
- 【請求項39】 前記膜層が、妨害物質排除層を含む請求項37に記載の方法。
- 【請求項40】 前記膜層が、生体親和性層を含む請求項37に記載の方法。
- 【請求項41】 前記膜層が、前記作用電極への酸素の移動を制限する請求項37に記載の方法。
- 【請求項42】 前記の膜層の適用が、前記基板の表面に膜ウェブとして微細孔膜を適用することを含む請求項37に記載の方法。
- 【請求項43】 前記の膜層の適用が、前記基板の表面に膜シートとして微細孔膜を適用することを含む請求項37に記載の方法。
- 【請求項44】 前記の膜層の適用が、前記基板の少なくとも二つの表面上に膜層を適用することを含む請求項37に記載の方法。
- 【請求項45】 前記一以上の電極の一端に、一以上のコンタクトパッドを形成する拡張部を形成する工程を更に含む請求項1～3に記載の方法。
- 【請求項46】 前記一以上の電極を前記基板の二つの表面に形成する場合、一以上の前記拡張部にバイアを形成し、前記基板の一表面に前記一以上のコンタクトパッドを形成する請求項45に記載の方法。
- 【請求項47】 前記の導電材料を配することにより、幅25.0 μm 以下の導電トレースが形成される請求項1～3に記載の方法。
- 【請求項48】 前記の導電材料を配することにより、幅100 μm 以下の導電トレースが形成される請求項47に記載の方法。
- 【請求項49】 前記の導電材料を配することにより、幅50 μm 以下の導電トレースが形成される請求項48に記載の方法。
- 【請求項50】 前記一以上の溝の深さが75 μm 以下である請求項1に記載の方法。
- 【請求項51】 前記一以上の溝の深さが50 μm 以下である請求項50に記載の方法。
- 【請求項52】 前記一以上の溝の深さが25 μm 以下である請求項52に記載の方法。

載の方法。

【請求項53】 前記基板の厚みが、50～500 μ mの範囲内である請求項1～3に記載の方法。

【請求項54】 前記基板の厚みが、100～300 μ mの範囲内である請求項53に記載の方法。

【請求項55】 前記生成物センサが、電気化学センサを含む請求項1～3に記載の方法。

【請求項56】 前記生成物センサが、酸素センサを含む請求項1～3に記載の方法。

【請求項57】 前記一以上の電極の内少なくとも一つが、温度センサを含む請求項1～3に記載の方法。

【請求項58】 前記生成物センサを生体内用に適合させる請求項1～3に記載の方法。

【請求項59】 前記生成物センサを生体外用に適合させる請求項1～3に記載の方法。

【請求項60】 前記生成物センサを、1マイクロリットル以下のサンプル中の分析物の生体外での測定用に適合させる請求項59に記載の方法。

【請求項61】 前記生成物センサを皮下用に適合させる請求項1～3に記載の方法。

【請求項62】 前記の一以上の電極の形成が、前記基板の表面上に複数の電極を形成することを含む請求項1～3に記載の方法。

【請求項63】 前記複数の電極が前記基板の一表面上に形成される請求項62に記載の方法。

【請求項64】 前記複数の電極が前記基板の二つの表面上に形成される請求項62に記載の方法。

【請求項65】 前記の導電材料を配することにより、前記基板上に、1トレースあたりおよそ150～700 μ mという導電トレースの密度が形成される請求項1～3に記載の方法。

【請求項66】 前記密度が、一つのトレースあたり約667 μ m以下である

請求項65に記載の方法。

【請求項67】 前記密度が、一つのトレースあたり約 $333\mu\text{m}$ 以下である請求項65に記載の方法。

【請求項68】 前記密度が、一つのトレースあたり約 $167\mu\text{m}$ 以下である請求項65に記載の方法。

【請求項69】 前記の一以上の電極の形成が、複数の導電トレースを、導電トレース間に $150\mu\text{m}$ 以下の間隔をとって前記基板上に形成することを含む請求項1～3に記載の方法。

【請求項70】 前記導電トレース間の間隔が、 $50\mu\text{m}$ 以下である請求項69に記載の方法。

【請求項71】 前記基板の表面に膜層を接着し前記一以上の電極を被覆する工程を更に含む請求項1～3に記載の方法。

【請求項72】 前記接着が溶剤を用いた接着、接着剤を用いた接着、レーザを用いた接着、レーザ溶接、または音波溶接によるものである請求項71に記載の方法。

【請求項73】 前記接着が溶剤を用いた接着である請求項72に記載の方法。

【請求項74】 前記の一以上の電極の形成が、作用電極に相当する第一電極と対向電極に相当する第二電極とを形成することを含む請求項1～3に記載の方法。

【請求項75】 前記基板が柔軟性を有する請求項1～3に記載の方法。

【請求項76】 前記センサが、少なくとも100センサを1バッチとして形成される請求項1～3に記載の方法。

【請求項77】 前記センサが、少なくとも1000センサを1バッチとして形成される請求項76に記載の方法。

【請求項78】 前記センサにコードを付与することを更に含む請求項1～3に記載の方法。

【請求項79】 前記センサへの前記のコードの付与が、前記センサ上に前記コードを印刷することを含む請求項78に記載の方法。

【請求項80】 前記導電材料を配することが、前記導電材料を浸出不可能な状態で設けることを含む請求項1～3に記載の方法。

【請求項81】 更に、前記基板上に膜層を配し、前記センサの温度依存性を低下させることを含む請求項1～3に記載の方法。

【請求項82】 前記基板上に、抗凝固剤を施すことを更に含む請求項1～3に記載の方法。

【請求項83】 更に、動物に埋め込まれる前記基板の一部に生体親和性ヒドロゲルを施すことを含む請求項1～3に記載の方法。

【請求項84】 導電材料が内部に配された少なくとも一つの溝が前記基板の二面のそれぞれに形成され、且つ、各溝に対して導電材料でコンタクトパッドを形成することを更に含む請求項1に記載の方法。

【請求項85】 各溝に対するコンタクトパッドの形成が、各溝に対して導電材料で前記基板の第一の面にコンタクトパッドを形成することと、前記基板の第二の面の各溝と、対応するコンタクトパッドとの間にバイアを形成することとを含み、前記バイアが、導電材料を含み、前記溝および前記対応するコンタクトパッドの前記導電材料に電氣的に結合する請求項84に記載の方法。

【請求項86】 基板を供給する工程と、前記基板に第一および第二の溝を形成する工程と、前記溝内に導電材料を配し、前記第一の溝に位置する作用電極と、前記第二の溝に位置する対向電極とを形成する工程と、前記作用電極上に感知層を設け電気化学センサを製造する工程とを有する電気化学センサの製造方法。

【請求項87】 更に前記第一の溝の一端に第一コンタクトパッド用凹部と、前記第二の溝の一端に第二コンタクトパッド用凹部とを形成する工程と、前記第一および第二コンタクトパッド用凹部を導電材料で充填する工程とを含む請求項86に記載の方法。

【請求項88】 基板を供給することと、導電トレースの像の形で導電材料を前記基板上に転写することにより前記基板の表面に作用電極を形成することとを含むセンサ製造方法。

【請求項89】 作用電極の形成が、ドラム表面への前記導電材料の選択的な電氣的吸引により、前記導電トレースの像を前記ドラム上に形成することと、

前記ドラムの表面と前記基板とを接触させ、前記基板上に前記導電トレースを残すこととを含む請求項88に記載の方法。

【請求項90】 作用電極の形成が、ドラムの表面への前記導電材料の選択的な磁気吸引により、前記導電トレースの像を前記ドラム上に形成することと、前記ドラムの表面と前記基板とを接触させ、前記基板上に前記導電トレースを残すこととを含む請求項88に記載の方法。

【請求項91】 作用電極の形成が、印刷ヘッドを設けることと、前記印刷ヘッドと前記基板との間に導電材料を有するシートを挿入することと、前記導電トレースの像に従って、前記基板に対して前記印刷ヘッドとシートを選択的に押圧し、前記シート上に配された前記導電材料を前記基板上に転写することとを含む請求項88に記載の方法。

【請求項92】 作用電極の形成が、硬化性コーティングを前記基板上に配することと、前記硬化性コーティングをパターンニングして前記基板上に溝を形成することと、前記導電材料を前記基板の前記溝内に配することとを含む請求項88に記載の方法。

【請求項93】 作用電極の形成が、前記導電トレースの像に従って前記基板上に導電材料を射出することを含む請求項88に記載の方法。

【請求項94】 作用電極の形成が、前記基板の二つの表面のそれぞれに少なくとも一つの導電トレースを形成することを含み、前記導電トレースの一つが前記作用電極を形成する請求項88に記載の方法。

【請求項95】 作用電極の形成が、基板の表面に複数の導電トレースを形成することを含み、前記導電トレースの一つが作用電極を形成する請求項88に記載の方法。

【請求項96】 基板の一以上の表面に導電材料を配し、作用電極および対向電極を含む二以上の電極を形成する工程と、前記二以上の電極がその上に配置された前記基板を有する生成物センサを形成する工程とを有し、前記生成物センサの幅が約500 μm (10ミル)～約2500 μm (50ミル)の範囲内である生体内用に適合させた柔軟性を有する平面電気化学センサの製造方法。

【請求項97】 基板の第一の面に導電材料を配し、前記第一の面上に一以上

の電極を形成する工程と、基板の第二の面に導電材料を配し、前記第二の面上に一以上の電極を形成する工程と、前記基板を生成物センサに形成する工程とを有する生体内用に適合させた柔軟性を有する平面センサの製造方法。

【請求項98】 前記の導電材料を配することが、1時間につきおよそ5000導電トレースの割合で行われる請求項1～3に記載の方法。

【請求項99】 分析物の反応に触媒作用を及ぼすため、触媒が前記導電材料中に配されている請求項1～3に記載の方法。

【請求項100】 前記作用電極に作動可能に接続して前記基板上にコンタクトパッドを配することを更に含み、前記コンタクトパッドの腐食を減少させるため、前記コンタクトパッドが非金属材料を含む請求項1～3に記載の方法。

【請求項101】 分析物の閾値が限度を超えた場合、前記センサの使用者にショックを与えるために、前記導電材料から二以上の導電トレースを形成することを更に含む請求項1～3に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

本発明は、小型電気化学センサを含む小型センサの製造方法に関するものである。更に詳しくは、本発明の方法は、基板上、好ましくは基板の表面に形成された溝に導電材料を配して、迅速且つ効率的な方法で、複製可能な表面領域と導電性を有する導電トレースおよび電極を形成すること、特に非常に細かい導電トレースを形成することを含む。

【0002】

発明の背景

個体内のグルコース、または、ラクテートなどの他の生化学物質のレベルをモニタすることは、しばしば重要なことである。高レベルまたは低レベルのグルコースまたは他の生化学物質は、個体の健康に害をなす場合がある。グルコースをモニタすることは、糖尿病患者にとって特に重要である。というのも、彼らは、血流中のグルコースのレベルを低下させるためにいつインシュリンが必要であるか、または血流中のグルコースのレベルを上げるためにいつグルコースの補充が必要であるかを判断しなければならないからである。

【0003】

血糖値をモニタするための従来技術では、一般に、定期的に採血し、その血液をテストストリップに塗布して、電気化学法、比色法、または測光法を用いて血糖濃度を測定する。この技術では、血糖値を持続的にモニタすることができず、定期的に行わなければならない。

【0004】

血流中または皮下組織内の分析物を持続的にモニタするため、他の各種装置も開発されている。これら装置の多くは、使用者の血管内または皮下組織内に直接埋め込む電気化学センサを使用している。しかしながら、これらの装置は、しばしば、大きく、嵩高く、および／または柔軟性がなく、多くは、使用者の活動を制限しない限り、病院または医師の診療室といった制御された医療施設外では効果的に使用できない。

【0005】

グルコースなどの分析物レベルの持続的な生体内でのモニタ用に広範囲に渡って使用できるセンサを設計する上で考慮すべき非常に重要な事項は、使用者の快適性、およびセンサが埋め込まれている期間中に行える活動範囲である。使用者が、制御された医療施設の敷地外での通常の活動に従事することを可能としながら、グルコースのような分析物のレベルを持続的にモニタできる小型で快適な装置が必要とされている。また、このような小型で快適な装置を、比較的安価で、効率的、複製可能、且つ、正確な製造を可能にする方法も必要とされている。

【0006】

生体外電気化学センサの製造における重大な問題は、複製可能な表面を有する小型電極の製造ができないことであった。基板上に炭素電極を印刷またはシルクスクリーニングする現在の技術では、特にトレース幅が $250\mu\text{m}$ （10ミル）未満では、形成不十分または複製不可能な表面領域、および、導電性の電極を得ることになる。

【0007】

例えば、温度プローブを含む小型非電気化学センサも、确实且つ複製可能に製造できれば有益であろう。複製可能な表面を有する小型センサの製造方法が必要とされる。

発明の要旨

本発明は、効率的で、信頼性の高い小型センサの製造方法を提供するものであり、また、複製可能な表面を提供するものである。本発明の方法は、基板の表面に一以上の溝を形成することと、形成された溝内に導電材料を配して電極を形成することとを含む。この方法の様々な実施の形態としては、形成された溝内の導電材料上に感知層を配することによる電気化学センサの製造と、一以上の作用電極を備えたセンサの製造と、基板の一以上の表面の複数の溝に形成された対向／基準電極、温度センサなどと、小型電気化学センサを形成するよう非常に小さな間隔で離れた複数の電極トレースを備えたセンサとが挙げられる。

【0008】

本発明の一態様は、連続的または非連続的ウェブ製法を用いた電気化学センサ

の製造方法に関する。この方法は、基板ウェブを提供する工程と、前記連続した基板ウェブ上に導電材料パターンを配し一以上の作用電極および対向電極を含む電極を形成する工程とを含む。この方法は、また、前記ウェブ上に配された作用電極上に感知層を配する工程も含む。このような連続したウェブ製法は、電気化学センサの比較的安価で、効率的、複製可能、且つ、正確な製造用に適合したものである。

【0009】

本発明の別の態様は、センサの基板上に配された一以上の作用および／または対向電極を備えた電気化学センサの製造方法を含む。この方法は、基板を供給する工程と、前記基板上に導電材料を配し一以上の作用電極および／または対向電極を形成する工程とを含み、オプションとして、前記作用電極上に感知層を配する工程を含む。

【0010】

本発明の更なる態様は、センサの基板に形成された溝内に配された電極および導電トレースを有する電気化学センサの製造方法に関するものである。この方法は、基板を供給する工程と、前記基板に第一および第二の溝を形成する工程とを含む。この方法はまた、前記溝内に導電材料を配し、前記第一の溝に位置する作用電極と、前記第二の溝に位置する対向電極とを形成する工程も含む。この方法は、更に、前記作用電極上に感知層を配する選択自由な工程を含む。

【0011】

本発明は、複数工程によるセンサ作製の連続的方法を含み、前記方法は、小型電極トレース、感知層、対向電極、温度センサ、並びに電気化学および非電気化学バイオセンサを効率的に製造するための構成要素などの効率的かつ正確な堆積を含む。

【0012】

上記発明の要旨は、開示している各実施の形態または本発明の全ての実施方法を記載することを意図したものではない。図面および以下の詳細な説明により、これら実施の形態を更に詳細に例を用いて示す。

図面の簡単な説明

本発明は、添付図面を参照し、本発明の様々な実施の形態に関する下記の詳細な説明を考慮することにより、更に完璧に理解されるであろう。

【0013】

図1は、本発明に係る分析物センサを用いた分析物モニタの一実施形態のブロック図。

【0014】

図2は、本発明に係る分析物センサの一実施形態の上面図。

【0015】

図3Aは、図2の分析物センサの断面図。

【0016】

図3Bは、本発明に係る分析物センサの別の実施形態の断面図。

【0017】

図4Aは、本発明に係る分析物センサの更に別の実施形態の断面図。

【0018】

図4Bは、本発明に係る分析物センサの第4の実施形態の断面図。

【0019】

図5は、図2の分析物センサの先端部の拡大上面図。

【0020】

図6は、本発明に係る分析物センサの第5の実施形態の断面図。

【0021】

図7は、図6の分析物センサの先端部の拡大上面図。

【0022】

図8は、図6の分析物センサの先端部の拡大底面図。

【0023】

図9は、図2の分析物センサの側面図。

【0024】

図10は、図6の分析物センサの上面図。

【0025】

図11は、図6の分析物センサの底面図。

【0026】

図12は、図2のセンサの典型的な製造方法または装置の概略図。

【0027】

図13は、図12の装置での使用に適した典型的な型押しローラの斜視図。

【0028】

図14は、別の型押しローラの斜視図。

【0029】

図15Aは、図12の切断線15a-15aについての断面図。

【0030】

図15Bは、図12の切断線15b-15bについての断面図。

【0031】

図15Cは、図12の切断線15c-15cについての断面図。

【0032】

図15Dは、図12の切断線15d-15dについての断面図。

【0033】

図16は、図10および図11のセンサを作製するための本発明の原理に従った装置の図解。

【0034】

図17は、本発明に係る分析物センサの別の実施形態の平面図。

【0035】

本発明は、様々な改良および代替形態にすることができるが、その具体例は、実施例として図面に示されており、詳細に渡って説明する。しかしながら、説明する特定の実施の形態に本発明を限定することを意図するものではないものと理解されるべきである。それとは逆に、付随するクレームに限定されている本発明の精神および範囲内でのあらゆる改良、同等、および代替事項をカバーすることを意図するものである。

好ましい実施形態の詳細な説明

本発明の方法は、流体中のグルコースまたはラクテートなどの分析物の生体内および／または生体外測定用の分析物センサの製造に適用できる。前記方法は、

例えば、導電トレースを介し化学信号を中継するバイオセンサを含む、他のセンサの製造にも適用可能である。

【0036】

本発明に係る前記分析物センサは、様々な状況において利用できる。例えば、前記分析物センサの一実施形態では、患者の間質液中の分析物のレベルを持続的または定期的にモニタするため、患者の皮下の間質組織に埋め込まれる。そして、これを患者の血流中の分析物レベルの推定に使用する。本発明による他の生体内分析物センサは、生体分析物を測定するために、静脈または動脈、或いは、流体を含む身体他の部位に挿入できるように作製することができる。生体内分析物センサは、単一測定値を得るように、および／または分析物のレベルを、数時間から数日またはそれ以上の期間に渡ってモニタするように構成することができる。

【0037】

前記分析物センサの別の実施形態は、サンプル中、特に少量のサンプル（例えば、1～10マイクロリットル以下）中の分析物の存在またはレベルの生体外での測定に使用される。本発明は、以下に挙げた実施例に限定されるものではないが、その説明により、本発明の様々な態様の理解が得られるであろう。

【0038】

本明細書において使用される用語に対し、下記定義を設ける。「対向電極」とは、作用電極と対を成す電極を意味し、対向電極には、作用電極を流れる電流と符号が逆で大きさの等しい電流が流れる。本発明の脈絡において、「対向電極」という用語は、基準電極としても機能する対向電極（つまり、対向／基準電極）を含むものとする。

【0039】

「電気化学センサ」とは、センサ上の電気化学酸化および還元反応によりサンプル中の分析物の存在を検出および／またはレベルを測定するように構成された装置である。これらの反応は、サンプル中の分析物の量、濃度、またはレベルと相関関係を有する電気信号に変換される。

【0040】

「電解」とは、電極で直接、または一以上の電子移動剤を介した化合物の電気酸化または電気還元のことである。

【0041】

化合物は、基板に捕捉されるかまたは化学結合した場合、表面上に「固定」される。

【0042】

「浸出不可」または「放出不可」化合物、または、「浸出不可能な状態で配された」化合物とは、センサの使用期間（例えば、センサが患者に埋め込まれている期間または、サンプルを測定している期間）作用電極の作用面から実質的に拡散しないように、センサ上に付着させた化合物を定義するものとする。

【0043】

構成要素は、例えば、センサの構成成分に共有結合、イオン結合、または配位結合される場合、および／または可動性を排除するポリマまたはゾルゲルマトリックスまたは膜に捕捉される場合、センサ内で「固定」される。

【0044】

「電子移動剤」とは、直接、または他の電子移動剤と協働して、分析物と作用電極との間で電子を運搬する化合物である。電子移動剤の一例は、レドックス媒体である。

【0045】

「作用電極」は、分析物（または、分析物のレベルにそのレベルが左右される第二の化合物）を、電子移動剤の作用で、または作用なしに、電気酸化あるいは電気還元する電極である。

【0046】

「作用面」とは、作用電極における、電子移動剤で被覆されているか、または電子移動剤に接触可能で、分析物含有流体に晒されるように構成されている部分である。

【0047】

「感知層」とは、分析物の電解を容易にする構成成分を含むセンサの構成要素である。感知層は、電子移動剤、および、分析物の反応に触媒作用を及ぼし電極

での反応を生じさせる触媒、またはその両方のような構成成分を含んでいてもよい。センサの幾つかの実施形態において、感知層は、作用電極上または近傍に浸出不可能な状態で配されている。

【0048】

「非腐食性」の導電材料としては、炭素および導電性ポリマのような、非金属材料が挙げられる。

分析物センサ装置

本発明のセンサは、様々な条件下、各種装置に利用できる。センサの詳細な構造は、センサの用途および、センサの作動条件（例えば、生体内または生体外）により決定される。分析物センサの一実施形態は、生体内での作動を目的として、患者または使用者への埋め込み用に構成される。例えば、センサは、血中の分析物レベルを直接テストするために動脈系または静脈系に埋め込むこともできる。また、センサは、間質液中の分析物レベルを測定するために間質組織に埋め込むこともできる。このレベルは、血液または他の流体中の分析物レベルと相関関係を有し、および／または分析物レベルに換算することができる。埋め込みの部位およびその深さは、センサの特定の形状、構成要素、および構造に影響を及ぼすことがある。場合によっては、センサの埋め込み深さを制限するため、皮下埋め込みの方が好ましいことがある。センサは、他の流体中の分析物レベルを測定するために、身体の他の部位に埋め込むこともできる。特に有用なセンサは、1998年3月4日出願された、「電気化学分析センサ (Electrochemical Analyte Sensor)」と題する米国特許出願第09/034,372号明細書および1999年1月21日出願されたPCT出願第_____号明細書、代理人書類番号M&G12008.20WO01に記載されており、それらを参照し本明細書において援用する。

【0049】

埋め込み可能な分析物センサは、持続的および／または定期的に患者の体液中の分析物レベルをモニタするため分析物モニタ装置の一部として使用することもできる。センサ42に加えて、分析物モニタ装置40は一般に、センサ42を作動させる（例えば、電極に電位を供給し、電極から測定値を得る）制御装置44

、およびセンサ42からの測定値を分析する処理装置45も備えている。制御装置44および処理装置45は、組み合わせて単一ユニットとしても、別々であってもよい。

【0050】

センサの別の実施形態は、分析物レベルの生体外での測定用に使用できる。生体外センサは、制御装置および／または処理装置に接続され、分析物モニタ装置を構成する。いくつかの実施形態では、生体外分析物モニタ装置は、センサにサンプルを供給するようにも構成される。例として、分析物モニタ装置は、例えば、ウィッキングおよび／または毛管作用を用いて切開された傷からサンプルを採取するように構成することもできる。そして、そのサンプルをセンサと接触させてもよい。そのようなセンサの例は、米国特許出願第08/795,767号明細書および1998年2月6日に出願された「少量生体外分析物センサ (Small Volume in vitro Analyte Sensor)」と題するPCT特許出願第PCT/US98/02652号明細書、代理人書類番号12008.11WO11に見られ、それらを参照し本明細書において援用する。

【0051】

センサにサンプルを供給する他の方法としては、ポンプ、シリンジ、または他の機構を使用し、管状物等を通して患者からサンプルを直接センサに供給するか、またはセンサ用サンプルが得られる貯蔵装置に供給することが挙げられる。ポンプ、シリンジ、または他の機構は、連続的または定期的に、或いはテスト用サンプルを必要とする場合に作動させることができる。分析物含有流体をセンサに供給するための他の有用な装置としては、精密ろ過および／または精密透析装置が挙げられる。幾つかの実施形態、特に、精密透析装置を用いた実施形態では、分析物は、例えば浸透圧により、微細孔膜を通して体液中から担体液中に取り出された後、分析のためセンサに運ばれる。サンプルを得るための他の有用な装置としては、分析物含有液体の皮膚を通しての運搬を促進するため、逆イオントフォレシス (reverse iontophoresis) といった技術を用いて、皮膚を通して運搬された体液を収集するものがある。

センサ

本発明に係るセンサ42は、図2に示しているように、基板50上に形成された少なくとも一つの作用電極58を有する。センサ42は、少なくとも一つの対向電極60（または対向／基準電極）および／または少なくとも一つの基準電極62（図8参照）も備えていてもよい。対向電極60および／または基準電極62は、基板50上に形成されていても、別個の装置であってもよい。例えば、対向電極および／または基準電極は、同様に患者に埋め込まれる第二の基板上に形成されるか、或いは、埋め込み可能なセンサの幾つかの実施形態では、作用電極または電極を患者に埋め込み、対向電極および／または基準電極は、患者の皮膚上に配置してもよい。埋め込み可能な作用電極を用いた皮膚上対向および／または基準電極の使用については、米国特許第5,593,852号明細書に記載されており、それらを参照し本明細書において援用する。

【0052】

作用電極または電極58は、基板50上に配された導電トレース52を用いて形成される。温度プローブ66（図8参照）のような、センサ42の他の選択自由な部分と同様に、対向電極60および／または基準電極62も、基板50上に配された導電トレース52を用いて形成できる。これら導電トレース52は、基板50の平滑面上か、または、例えば、型押し、インデンティング、あるいは、基板50に凹部を作ることによって形成される溝54内に形成することができる。

【0053】

感知層64（図3Aおよび3B参照）は、特に、裸電極上で、所望の率および／または所望の特異性で分析物を電解できない場合、分析物の電気化学的検出およびサンプル流体中のそのレベルの測定を容易にするために、しばしば作用電極58の少なくとも一つの近傍またはその上に形成される。感知層64は、分析物と作用電極58間で直接的にまたは間接的に電子を移動させるため、電子移動剤を含んでいてもよい。感知層64はまた、分析物の反応に触媒作用を及ぼすため触媒を含んでいてもよい。感知層の構成要素は、作用電極58の近傍のまたは接触している流体中またはゲル中に存在していてもよい。また、感知層64の構成

要素は、作用電極58上または近傍のポリマまたはゾルーゲルマトリックス中に配されてもよい。感知層64の構成要素は、センサ42内に浸出不可能な状態で配されているのが好ましい。センサ42の構成要素は、センサ42内に固定されているのが更に好ましい。

【0054】

センサ42は、電極58、60、62および感知層64に加えて、以下説明するように、温度プローブ66（図6および図8参照）、物質移動制限層（mass transport limiting layer）74（図9参照）、生体親和性層（biocompatible layer）75（図9参照）、および／または他の任意の構成要素を備えていてもよい。以下説明するように、これらのアイテムのそれぞれが、センサ42の機能を高め、および／または、センサ42からの結果を促進する。

基板

基板50は、例えば、ポリマまたはプラスチック材料、およびセラミック材料を含む各種非導電性材料を用いて形成することができる。特殊なセンサ42に適した材料は、少なくともある程度は、センサ42の所望の用途および材料の特性に基づいて決定される。

【0055】

幾つかの実施形態において、基板は柔軟性を有する。例えば、センサ42を、患者への埋め込み用に構成する場合、センサ42の埋め込みおよび／または装着により生じる患者の痛みおよび組織に対するダメージを減少させるため、（硬質センサも埋め込み可能なセンサに使用できるが）センサ42に、柔軟性を持たせることができる。柔軟な基板50は、しばしば、患者の快適性を高め、広範囲の活動を可能にする。柔軟な基板50はまた、特に、製造を容易にするため、体内センサ42にも有用である。柔軟な基板50に適した材料としては、例えば、非導電性プラスチックまたはポリマ材料や、他の非導電性で、柔軟性を有する変形可能な材料が挙げられる。有用なプラスチックまたはポリマ材料の例としては、ポリカーボネート、ポリエステル（例えば、マイラー（Mylar）（商標）およびポリエチレンテレフタレート（PET））、ポリ塩化ビニル（PVC）、ポ

リウレタン、ポリエーテル、ポリアミド、ポリイミドのような熱可塑性物質または、PETG（グリコール修飾ポリエチレンテレフタレート）などの、これら熱可塑性物質のコポリマが挙げられる。

【0056】

他の実施形態において、センサ42は、例えば、曲げまたは破損に対し、構造的サポートを提供するため、比較的硬質の基板50を用いて作製される。基板50として使用できる硬質材料の例としては、酸化アルミニウムおよび二酸化ケイ素のような、低導電性セラミックが挙げられる。硬質基板を有する埋め込み可能なセンサ42の利点の一つは、更なる挿入装置を使用することなくセンサ42の埋め込みを助けるようにセンサ42が、鋭い先端部および／または鋭い縁部を有することである。更に、硬質基板50は、生体外分析物モニタ用センサにも使用できる。

【0057】

多くのセンサ42およびセンサ用途において、硬質および軟質センサのいずれも適切に機能することは言うまでもない。センサ42の柔軟性は、例えば、基板50の組成および／または厚みを変えることにより、連続体に沿って制御および変化させることもできる。

【0058】

柔軟性に関し考慮すべき事項に加えて、患者の体内に戻される流体と接触する生体外センサと同様に、埋め込み可能なセンサ42も、しばしば毒性の無い基板50を有するのが望ましい。基板50は、一以上の政府機関または民間団体によって、生体内用として認可されているのが好ましい。

【0059】

センサ42は、図17に示されているように、埋め込み可能なセンサ42の挿入を容易にするため、選択自由な機構を備えていてもよい。例えば、センサ42は、挿入を容易にするため、先端部123を尖らせることもできる。更に、センサ42は、センサ42が作動している間、患者の組織内へのセンサ42の固定を助けるかかり部125を備えていてもよい。しかしながら、かかり部125は一般に、センサ42を交換するために取り除く際、皮下組織に対し殆ど損傷を与え

ることがないように十分小さいものである。

【0060】

基板50は、少なくとも幾つかの実施形態においては、センサ42の全長に渡って均一な寸法を有するが、他の実施形態では、図2に示しているように、基板50は、それぞれ異なった幅53、55の遠心端67と近位端65とを有する。これらの実施形態において、基板50の遠心端67は、比較的狭い幅53を有していてもよい。患者体内の皮下組織または他の部分に埋め込み可能なセンサ42では、基板50の遠心端67の幅53が狭いことにより、センサ42の埋め込みを容易にすることができる。多くの場合、センサ42の幅が狭いほど、センサの埋め込み中および埋め込み後に患者が感じる痛みはより少ない。

【0061】

患者の通常の活動中に分析物を継続的または定期的にモニタするために設計された皮下への埋め込み可能なセンサ42では、患者に埋め込まれるセンサ42の遠心端67の幅53は、2mm以下、好ましくは1mm以下、更に好ましくは0.5mm以下である。センサ42が幅の異なる領域を持たない場合には、センサ42の全幅は一般に、例えば、2mm、1.5mm、1mm、0.5mm、0.25mmまたはそれ以下であろう。しかしながら、より幅の広いまたは狭いセンサも使用できる。特に、静脈または動脈への挿入用、或いは、患者の動きが制限されている場合、例えば、患者がベッドまたは病院内に拘束されている場合、より幅の広い埋め込み可能なセンサを使用することもできる。

【0062】

少量の生体外サンプルを測定するために設計されたセンサ42では、幅53が狭いことにより、正確な読取値に必要なサンプル量を減らすことができる。センサ42の幅53が狭いことにより、センサ42の全ての電極が近接して集められ、よって全ての電極をカバーするために必要とされるサンプル量が少なくなる。生体外センサ42の幅は、センサ42に対して利用可能なサンプル量およびセンサ42が配置されているサンプル室の寸法によって少なくともある程度は変えてもよい。

【0063】

図2に戻って、電極のコンタクトパッド49と制御装置のコンタクトとの間の接続を容易にするため、センサ42の近位端65の幅55は、遠心端67よりも広くてもよい。センサ42のこの先端の幅が広いほど、コンタクトパッド49を大きくすることができる。これにより、制御装置（例えば、図1のセンサ制御装置44）のコンタクトにセンサ42を適切に接続するために必要とされる精密度を低下させることができる。しかしながら、センサ42の最大幅は、患者の簡便性および快適性のため、および／または、分析物モニタの望ましいサイズに適合するように、センサ42が依然小さいものであるよう制約される場合がある。例えば、図1に示しているセンサ42のような、皮下に埋め込み可能なセンサ42の近位端65の幅55は、0.5mm～15mm、好ましくは1mm～10mm、更に好ましくは3mm～7mmの範囲内である。しかしながら、より幅の広いまたは狭いセンサもこれらの生体内および生体外用途に使用できる。

【0064】

基板50の厚さは、以下説明するように、基板材料の機械的特性（例えば、材料の強度、引張り応力、および／または柔軟性）、その使用により基板50への応力が発生するセンサ42の所望用途、並びに、基板50に形成されたあらゆる溝または窪みの深さにより決められる。一般に、患者が通常の活動に従事しながら、分析物レベルを持続的または定期的にモニタするための皮下に埋め込み可能なセンサ42の基板50の厚さは、50～500 μ mであり、好ましくは100～300 μ mである。しかしながら、特に他のタイプの生体内および生体外センサ42においては、より厚い基板50やより薄い基板50を使用することもできる。

【0065】

センサ42の長さは、様々な要因によって、広範囲に渡る値を取ることができる。埋め込み可能なセンサ42の長さに影響を及ぼす要因としては、患者への埋め込み深さや、柔軟性を有する小型センサ42を上手に操作し、センサ42とセンサ制御装置44とを接続するための患者の能力が挙げられる。図1に示されている分析物モニタ用の皮下に埋め込み可能なセンサ42の長さは、0.3～5cmの範囲内であり得るが、より長いまたはより短いセンサも使用できる。センサ

42が幅の狭い部分と広い部分とを有する場合、センサ42の幅の狭い部分（例えば、患者の皮下に挿入される部分）の長さは一般に約0.25～0.2cmである。しかしながら、より長い部分やより短い部分を使用してもよい。この幅の狭い部分の全体、または一部分のみを患者の皮下に埋め込むことができる。

【0066】

他の埋め込み可能なセンサ42の長さは、少なくともある程度は、センサ42が埋め込まれるまたは挿入される患者の部位によって変化するであろう。生体外センサの長さは、分析物モニタ装置の特定の構造、特に、制御装置のコンタクトとサンプルとの間の距離により、広範囲に渡って変化し得る。

導電トレース

作用電極58を構成するために、基板上に少なくとも一つの導電トレース52を形成する。更に、電極（例えば、更なる作用電極、並びに、対向、対向／基準、および／または基準電極）および、温度プローブなどの、他の構成要素としての使用を目的として、基板50上に他の導電トレース52を形成してもよい。必須ではないが、導電トレース52は、図2に示されているように、センサ50の長手方向57に沿ってその距離の殆どに渡って延設されていてもよい。導電トレース52の配置は、分析物モニタ装置の特定の構造（例えば、制御装置のコンタクトの配置、および／またはサンプル室のセンサ42との関係）によって決められる。埋め込み可能なセンサ、特に皮下に埋め込み可能なセンサでは、導電トレースは一般に、センサの埋め込まれなければならない量を最小にするためセンサ42の先端近くまで延設されている。

【0067】

導電トレース52は、例えば、フォトリソグラフィ、スクリーン印刷、または他のインパクトまたはノンインパクト印刷技術を含む様々な技術により、基板50上に形成される。導電トレース52は、レーザーを用いて、有機質（例えば、ポリマまたはプラスチック）基板50に、導電トレース52を炭化させることにより形成してもよい。

【0068】

基板50上に導電トレース52を配する別の方法は、図3Aに示しているよう

に、基板50の一以上の表面に凹状溝54を形成することと、引き続き、導電材料56でこれら凹状溝54を充填することとを含む。凹状溝54は、インデントリング、型押し、または別の方法で、基板50の表面に凹部を作ることにより形成できる。溝の深さは、一般的に、基板50の厚さと関連性を有する。一実施形態において、溝の深さは、約12.5~75 μ m(0.5~3ミル)、好ましくは約25~50 μ m(1~2ミル)の範囲内である。

【0069】

導電トレースは、一般に、炭素(例えば、グラファイト)、導電性ポリマ、金属または合金(例えば、金または金合金)、或いは、金属化合物(例えば、二酸化ルテニウムまたは二酸化チタン)のような導電材料56を用いて形成される。炭素、導電性ポリマ、金属、合金、または金属化合物からなるフィルムの形成は周知となっており、例えば、化学蒸着(CVD)、物理蒸着、スパッタリング、反応スパッタリング、印刷、コーティング、およびペインティングが挙げられる。溝54を充填する導電材料56は、しばしば、導電性インクまたはペーストのような前駆物質を使用して形成される。これらの実施形態において、導電材料56は、コーティング、ペインティング、またはコーティング用ブレードのような塗布器具を使用して材料を塗布するといった方法を用いて基板50上に堆積される。そして、溝54間の過剰導電材料は、例えば、基板表面にそってブレードを動かすことにより除去される。

【0070】

一実施形態において、導電材料56は、導電性インクのような前駆物質の一要素である。これは、例えば、エルコン インコーポレーション(Ercon, Inc.) (ウェアハム、エムエー(Wareham, MA))、メテック インコーポレーション(Metech, Inc.) (エルバーソン、ピーエー(Elverson, PA))、イー. アイ. デュポンドヌムール アンド カンパニー(E. I. du Pont de Nemours and Co.) (ウィルミントン、ディーイー(Wilmington, DE))、エムカーリメックス プロダクツ(Emca-Remex Products) (モントゴメリーヴィレ、ピーエー(Montgomeryville, PA))、またはエムシー

エー サービスーズ (MCA Services) (メルボルン、グレートブリテン (Melbourn, Great Britain)) から入手可能である。導電性インクは、一般に炭素、金属、合金、または金属化合物の粒子と、溶剤または分散剤とを含む半流動体またはペーストとして塗布される。基板50上 (例えば、溝54内) に導電性インクを塗布した後、溶剤または分散剤は蒸発し、導電材料56の固体の塊 (solid mass) が残る。

【0071】

炭素、金属、合金、または金属化合物の粒子に加えて、導電性インクはまた、結合剤を含有していてもよい。結合剤は、溝54内および/または基板50上に導電材料56を更に結合させるため、選択的に硬化させてもよい。結合剤を硬化することにより、導電材料56の導電性が高まる。しかしながら、これは一般に必要とされない。というのも、導電トレース52内の導電材料56により搬送される電流は、比較的弱い場合がよくあるからである (通常 $1\mu\text{A}$ 未満であり、 100nA 未満であることが多い)。一般的な結合剤としては、例えば、ポリウレタン樹脂、セルロース誘導体、エラストマー、および高度ふっ素化ポリマが挙げられる。エラストマーの例としては、シリコン、ポリマ性ジエン、およびアクリロニトリルブタジエンスチレン (ABS) 樹脂が挙げられる。ふっ素化ポリマ結合剤の一例は、テフロン (Teflon) (登録商標) (デュポン (DuPont)、ウィルミントン、ディーイー (Wilmington, DE)) である。これらの結合剤は、例えば、熱、または紫外線 (UV) 光を含む光を用いて硬化される。適切な硬化方法は、一般に、使用される特定の結合剤によって決められる。

【0072】

しばしば、導電材料56の液体または半流動体前駆物質 (例えば、導電性インク) を溝54内に堆積させると、前駆物質が溝54を埋める。しかしながら、溶剤または分散剤が蒸発すると、導電材料56は継続的に溝54を充填したままの状態であったりなかったりするため、残った導電材料56の体積が減少する場合がある。好ましい導電材料56は、体積が減少するにつれて基板50から剥がれることはなく、むしろ溝54内の高さが低くなる。これらの導電材料56は、一

般に、基板によく付着するため、溶剤または分散剤の蒸発中に基板50から剥がれることはない。また、他の適切な導電材料56は、基板50の少なくとも一部に付着し、および／または、導電材料56を基板50に付着させる結合剤のような別の添加剤を含む。溝54内の導電材料56は、浸出不可能であるのが好ましく、基板50上に固定されているのが更に好ましい。幾つかの実施形態において、導電材料56は、溶剤または分散剤の除去により散在する、液体または半流動体前駆物質を複数回塗布することにより形成してもよい。

【0073】

別の実施形態では、溝54はレーザを使用して形成される。レーザは、ポリマまたはプラスチック材料を炭化させる。この工程において形成される炭素が、導電材料56として使用される。レーザにより形成される炭素を補うために、導電性カーボンインクのような、更なる導電材料56を使用してもよい。

【0074】

更なる実施形態において、導電トレース52は、パッド印刷技術により形成される。例えば、導電材料からなるフィルムは、連続したフィルム、または担体フィルムに堆積させたコーティング層のいずれかとして形成される。この導電材料から成るフィルムは、印刷ヘッドと基板50の間に配置される。基板50表面上のパターンは、印刷ヘッドを使用して導電トレース52の所望のパターンに従って作られる。導電材料は、圧力および／または熱により導電材料からなるフィルムから基板50に転写される。この技術は、しばしば、基板50に溝（例えば、印刷ヘッドにより生じる凹部）を作り出す。別の場合には、導電材料は、実質的な凹部を形成することなく、基板50の表面上に堆積される。

【0075】

他の実施の形態では、導電トレース52は、ノンインパクト印刷技法により形成される。そのような技法としては、電子写真および磁力記録が挙げられる。これらの方法においては、導電トレース52の像がドラム上に電氣的または磁氣的に形成される。像を電氣的に形成するために、レーザまたはLEDを使用することができる。像を磁氣的に形成するためには、磁気記録ヘッドを使用することができる。そして、トナー物質（例えば、導電性インクのような導電材料）が、ド

ラムの像に対応する部分に引きつけられる。その後、トナー物質は、ドラムと基板の接触により、基板に塗布される。例えば、基板は、ドラム上を回転させることができる。その後、トナー物質を乾燥させ、および／または、トナー物質中の結合剤を硬化させ、トナー物質を基板に付着させることができる。

【0076】

別のノンインパクト印刷技法としては、基板上に、所望のパターンに導電材料の液滴を射出するものが挙げられる。この技法の例としては、インクジェット印刷およびピエゾジェット印刷が挙げられる。像がプリンタに送られると、プリンタは、パターンに応じて導電材料（例えば、導電性インク）を射出する。プリンタは連続した流れの導電材料を供給するか、または所望のポイントで、個別の量の導電材料を射出してもよい。

【0077】

導電トレースを形成する、更に別のノンインパクト印刷の実施形態は、粒子線写真法である。この方法では、光重合の可能なアクリル樹脂（例えば、クビタル（Cubital）社のソリマー（Solimer）7501、バッドクロイツナハ（Bad Kreuznach）、ドイツ（Germany））のような可硬化性液体前駆物質を基板50の表面上に堆積させる。そして、導電トレース52のポジまたはネガの像を有するフォトマスクを使用して液体前駆物質を硬化させる。フォトマスクを通して光（例えば、可視または紫外光線）を向け、液体前駆物質を硬化し、フォトマスク上の像に応じて基板上に固体層を形成する。硬化されていない液体前駆物質を除去することにより、固体層中に溝54が残る。その後、導電材料56でこれらの溝54を充填し、導電トレース52を形成することができる。

【0078】

導電トレース52（および、溝54が使用される場合、溝54）は、例えば、25～250 μm の範囲内で、また、上記方法により、例えば、250 μm 、150 μm 、100 μm 、75 μm 、50 μm 、25 μm 、またはそれ以下の幅を含む比較的狭い幅に形成することができる。基板50の同一面上に二つ以上の導電トレース52を有する実施形態において、導電トレース52は、導電トレース

52間の電導を防ぐのに十分な距離を置いて離れている。導電トレース間のエッジエッジ間距離は、25~250 μ mの範囲が好ましく、例えば、150 μ m、100 μ m、75 μ m、50 μ m、またはそれ以下であってもよい。基板50上の導電トレース52の密度は、約150~700 μ mに1トレースの範囲であるのが好ましく、667 μ m以下に1トレース、333 μ m以下に1トレース、または、更に167 μ m以下に1トレースといった低密度であってもよい。

【0079】

作動電極58および対向電極60（別個の基準電極が使用される場合）は、しばしば、炭素のような導電材料56を用いて作製される。適した導電性カーボンインクは、エルコン インコーポレーション (Ercon, Inc.) (ウェアハム、エムエー (Wareham, MA))、メテック インコーポレーション (Metech, Inc.) (エルバーソン、ピーエー (Elverson, PA))、イー・アイ・デュポンドヌムール アンド カンパニー (E. I. du Pont de Nemours and Co.) (ウィルミントン、ディーイー (Wilmington, DE))、エムカーリメックス プロダクツ (Emca-Remex Products) (モントゴメリーヴィレ、ピーエー (Montgomeryville, PA))、またはエムシーエー サービスィーズ (MCA Services) (メルボルン、グレートブリテン (Melbourn, Great Britain)) から入手可能である。一般に、作用電極58の作用面51は、分析物含有流体と接触している（例えば、患者または生体外分析物モニタのサンプル室に埋め込まれている）導電トレース52の少なくとも一部である。

【0080】

基準電極62および／または対向／基準電極は、一般に、適切な参照材料、例えば、銀／塩化銀または導電材料に結合された浸出不可レドックス対、例えば炭素が結合したレドックス対といった、導電材料56を用いて形成される。適した銀／塩化銀導電性インクは、エルコン インコーポレーション (Ercon, Inc.) (ウェアハム、エムエー (Wareham, MA))、メテック インコーポレーション (Metech, Inc.) (エルバーソン、ピーエー (Elverson, PA)) から入手可能である。

erson, PA))、イー・アイ・デュポンドヌムール アンド カンパニー (E. I. du Pont de Nemours and Co.) (ウィルミントン、ディーイー (Wilmington, DE))、エムカーリメックス プロダクツ (Emca-Remex Products) (モントゴメリーヴィレ、ピーエー (Montgomeryville, PA))、またはエムシーエー サービスーズ (MCA Services) (メルボルン、グレートブリテン (Melbourn, Great Britain)) から入手可能である。銀/塩化銀電極は、サンプルまたは体液の構成成分、この場合 Cl^- を用いた金属電極の反応を伴う、一種の基準電極の例である。

【0081】

基準電極の導電材料に結合するのに適したレドックス対としては、例えば、レドックスポリマ (例えば、多数のレドックス中心 (multiple redox centers) を有するポリマ) が挙げられる。基準電極表面は、誤った電位が測定されないように非腐食性であるのが好ましい。好ましい導電材料としては、金やパラジウムといった低腐食性金属が挙げられる。最も好ましいのは、炭素や導電性ポリマといった、非金属導電体を含む非腐食性材料である。レドックスポリマは、導電トレース52の炭素表面のような、基準電極の導電材料に吸着されるかまたは共有結合される。非重合性レドックス対も、同様に炭素または金の表面に結合され得る。

【0082】

電極表面にレドックスポリマを固定するために、様々な方法が使用できる。一方法は、吸着による固定化である。この方法は、比較的高分子量を有するレドックスポリマに対し特に有用である。ポリマの分子量は、例えば、架橋により増加させることができる。

【0083】

レドックスポリマを固定するための別の方法は、電極表面の機能化、そして、レドックスポリマの電極表面上の官能基への化学結合を含み、これはしばしば共有結合である。このタイプの固定化の一例は、ポリ4-ビニルピリジンで始まる。ポリマのピリジン環は、部分的に、 $[\text{Os}(\text{bby})_2\text{Cl}]^{+2+}$ のような可

還元／可酸化種と結合してキレートを作る。但し、前記式中 bpy は 2, 2'-ビピリジンである。ピリジン環の一部は、2-ブロモエチルアミンとの反応により四級化される。そして、ポリマは、例えば、ポリエチレングリコールジグリシジルエーテルのようなジエポキシドを用いて架橋される。

【0084】

炭素表面は、例えば、ジアソニウム塩の電気還元により、レドックス種またはポリマを付着させるため修飾することができる。一説明として、p-アミノ安息香酸のジアソ化により形成されたジアソニウム塩の還元により、フェニルカルボン酸官能基を有する炭素表面が修飾される。そして、これらの官能基は、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩のような、カルボジイミドにより活性化され得る。その後、活性化された官能基は、上述の四級化されたオスミウム含有レドックスポリマ、または2-アミノエチルフェロセンのようなアミン官能化レドックス対と結合され、レドックス対を形成する。

【0085】

同様に、金もシスタミンのようなアミンにより官能化できる。 $[Os(bpy)_2(ピリジン-4-カルボキシレート)Cl]^{0/+}$ のようなレドックス対は、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩により活性化され、金結合アミンと反応してアミドを形成する反応性O-アシルイソ尿素を形成する。

【0086】

一実施形態においては、電極またはプローブリードとして導電トレース52を使用することに加え、例えば、分析物レベルが閾値を超えた場合に、患者に軽い電気ショックを与えるため、基板50上の二以上の導電トレース52が使用される。このショックは、分析物を適切なレベルに戻すために何らかの行動を起こすようにという患者への警告または警報としての役割を果たすことができる。

【0087】

軽い電気ショックは、別途導電路で接続されてはいない、いずれか二つの導電トレース52間に電位を印可することにより発生させる。例えば、電極58、60、62の内の二つ、または、一つの電極58、60、62と温度プローブ66

とを使用して軽いショックを与えることもできる。作用電極58と基準電極62とは、この用途には使用しないほうが好ましい。なぜならば、特定の電極上または近傍の化学構成要素（例えば、作用電極上の感知層または基準電極上のレドックス対）に何らかのダメージを与える可能性があるからである。

【0088】

軽いショックを発生させるために使用する電流は、一般に0.1～1mAである。患者への弊害を避けるように注意しなければならないが、これより高いかまたは低い電流を使用することもできる。一般に、導電トレース間の電位は、1～10ボルトである。しかしながら、例えば、導電トレース52の抵抗、導電トレース52間の距離、および所望の電流量によって、より高いまたはより低い電圧を使用することもできる。軽いショックが伝えられると、作用電極58における電位および温度プローブ66全体に渡っての電位を除去して、軽いショックを供給する導電トレース52と作用電極58（および／または、使用されている場合、温度プローブ66）との間の望ましくない電導により生じるそれら構成要素への弊害を防ぐこともできる。

コンタクトパッド

一般に、各導電トレース52はコンタクトパッド49を有する。コンタクトパッド49は、制御装置（例えば、図1のセンサ制御装置）の導電コンタクトと接触させられる以外は、トレース52の残りの部分と区別できない、単に導電トレース52の一部であってもよい。しかしながら、より一般的には、コンタクトパッド49は、制御装置のコンタクトとの接続を容易にするため、導電トレース52の他の部分よりも幅の広いトレース52の一部分である。導電トレース52の幅と比べて、コンタクトパッド49を比較的大きくすることにより、小さなコンタクトパッドを用いた場合よりも、コンタクトパッド49と制御装置のコンタクトとの間の精密な位置合わせの必要性における重要性が低下する。

【0089】

コンタクトパッド49は、一般的に、導電トレース52の導電材料56と同様の材料を使用して作製される。しかしながら、これは必須ではない。コンタクトパッド49を形成するために金属、合金、および金属化合物を使用してもよいが

、幾つかの実施形態においては、炭素または、導電性ポリマのような他の非金属材料からコンタクトパッド49を作製するのが望ましい。金属または合金コンタクトパッドとは対照的に、コンタクトパッド49が濡れ(wet)環境、含水(moist)環境、または、湿気(humid)環境にある場合、炭素および他の非金属コンタクトパッドは容易に腐食しない。金属および合金は、特に、コンタクトパッド49と制御装置のコンタクトとが異なる金属または合金で作られている場合、これらの条件下で腐食することがある。しかし、制御装置のコンタクトが金属または合金であったとしても、炭素および非金属コンタクトパッド49が著しく腐食することはない。

【0090】

本発明の一実施形態は、コンタクトパッド49を有するセンサ42と導電コンタクトを有する制御装置44とを備えている(図示なし)。センサ42の作動中、コンタクトパッド49と導電コンタクトは、互いに接触している。この実施形態では、コンタクトパッド49、または導電コンタクトのいずれかが非腐食性導電材料を用いて作製されている。このような材料としては、例えば、炭素や導電性ポリマが挙げられる。好ましい非腐食性材料には、グラファイトやガラス質炭素(vitreous carbon)が含まれる。向かい合ったコンタクトパッドまたは導電コンタクトは、炭素、導電性ポリマ、または、金、パラジウム、白金族金属のような金属、或いは、二酸化ルテニウムのような金属化合物を使用して作製される。コンタクトパッドおよび導電コンタクトのこの構成は、一般に、腐食を減らす。センサが3mM、より好ましくは100mMのNaCl溶液中に配置された場合、コンタクトパッドおよび/または導電コンタクトの腐食により生じる信号は、通常の生理学的範囲内の分析物濃度に晒された場合センサが発生させる信号の3%未満であるのが好ましい。少なくとも幾つかの皮下グルコースセンサでは、通常の生理学的範囲内の分析物によって発生する電流は、3~500nAの範囲にある。

【0091】

温度プローブ66(下記に説明)の二つのプローブリード68、70と同様に、各電極58、60、62も、図10および図11に示されているようにコンタ

クトパッド49に接続されている。一実施形態（図示なし）では、コンタクトパッド49は、基板50の、コンタクトパッド49が設けられている各電極または温度プローブリードと同一側にある。

【0092】

他の実施形態では、図10および図11に示されているように、少なくとも一方の面の導電トレース52は、基板のバイアを介して、基板50の反対側の表面上のコンタクトパッド49aに接続されている。この構造の利点は、制御装置のコンタクトと電極58、60、62および温度プローブ66の各プローブリード68、70とを、基板50の単一の面で接触させることができることである。

【0093】

更に他の実施形態（図示なし）においては、各導電トレース52に対して、基板50の両面にコンタクトパッドを設けるために、基板を貫通したバイアが使用される。コンタクトパッド49aと導電トレース52とを接続するバイアは、適切な位置に基板50を貫通する孔を開けて、その孔に導電材料56を充填することにより形成することができる。

典型的電極構造

以下、多くの典型的な電極構造を説明するが、他の構造も同様に使用できることは言うまでもない。図3Aに示されている一実施形態において、センサ42は、二つの作用電極58a、58bと、基準電極としても機能する一つの対向電極60とを備えている。別の実施形態において、センサは、図3Bに示されているように、一つの作用電極58aと、一つの対向電極60と、一つの基準電極62とを備えている。これらの各実施形態は、基板50の同一面上に全ての電極が形成された状態で図解されている。

【0094】

その代わりとして、電極の一つ以上を、基板50の反対側に形成してもよい。これは、電極が二つの異なった種類の導電材料56（例えば、炭素と銀／塩化銀）を使用して形成される場合、好都合なことがある。そして、少なくとも幾つかの実施形態においては、一種類のみの導電材料56を基板50の各面に塗布するだけでよく、これにより、製造方法の工程数が減り、および／または、その方法

における位置合わせの制約が緩和される。例えば、作用電極58が炭素系導電材料56を使用して形成され、基準電極または対向／基準電極が銀／塩化銀導電材料56を使用して形成される場合には、製造を容易にするために、基板50の向き合った面に作用電極と、基準または対向／基準電極とを形成してもよい。

【0095】

別の実施形態においては、図6に示しているように、二つの作用電極58と一つの対向電極60とが基板50の一方の面に形成されており、一つの基準電極62と温度プローブ66とが基板50の反対側に形成されている。図7および図8に、センサ42のこの実施形態の先端部の向かい合った面が示されている。

感知層

酸素のような幾つかの分析物は、作用電極58上で直接電気酸化または電気還元される。グルコースや、ラクテートなどの他の分析物は、分析物の電気酸化または電気還元を容易にするため、少なくとも一つの電子移動剤および／または少なくとも一つの触媒の存在を必要とする。触媒は、作用電極58上で直接電気酸化または電気還元される、酸素などのそれら分析物に使用してもよい。これらの分析物に対して、各作用電極58は、作用電極58の作用面上または近傍に形成された感知層64を有する。一般に、感知層64は、作用電極58の小さな部分のみにまたはその近傍、しばしば、センサ42の先端部近傍に形成される。これにより、センサ42を形成するために必要とされる物質量が制限され、また分析物含有流体（例えば、体液、サンプル液、または担体液）との接触に最適な位置に感知層64が配置される。

【0096】

感知層64は、分析物の電解を容易にするように設計された一以上の構成要素を含む。感知層64は、例えば、分析物の反応に触媒作用を及ぼし、作用電極58での反応を生じさせるための触媒、または、分析物と作用電極58間で間接的または直接的に電子を移動させるための電子移動剤、或いはその両方を含んでもよい。

【0097】

感知層64は、所望の構成要素（例えば、電子移動剤および／または触媒）の

固体組成物として形成してもよい。これらの構成要素は、センサ42から浸出不可能なものであるのが好ましく、センサ42上に固定されているのがより好ましい。例えば、構成要素は作用電極58上に固定されてもよい。その代わりとして、感知層64の構成要素は、作用電極58上に設けられた一以上の膜またはフィルム内または間に固定されるか、或いは、前記構成要素は、ポリマまたはゾルゲルマトリックス中に固定されてもよい。固定された感知層の例は、米国特許第5,262,035号、第5,264,104号、第5,264,105号、第5,320,725号、第5,593,852号、および第5,665,222号明細書、米国特許出願第08/540,789号明細書および1998年2月11日に出願された「ダイズペルオキシダーゼ電気化学センサ (Soybean Peroxidase Electrochemical Sensor)」と題するPCT特許出願第PCT/US98/02403号、代理人書類番号12008.8WO12に記載されており、それらを参照し本明細書において援用する。

【0098】

幾つかの実施形態において、感知層64の構成要素の内一以上の構成要素は、固体組成物を形成する代わりに、感知層64内の流体中に溶媒和、分散、または懸濁していてもよい。前記流体中に、センサ42を供給しても、センサ42が分析物含有流体から前記流体を吸収してもよい。このタイプの感知層64に溶媒和、分散、または懸濁している構成要素は、感知層から浸出不可能であるのが好ましい。例えば、感知層の周囲に、感知層64の構成要素の浸出を防ぐバリヤ（例えば、電極、基板、膜、および／またはフィルム）を設けることにより浸出不可能な状態にすることができる。そのようなバリヤの一例は、分析物を感知層64内に拡散させ、感知層64の構成要素と接触させるが、感知層64からの感知層構成要素（例えば、電子移動剤および／または触媒）の拡散は減少させるかまたは排除する微細孔膜またはフィルムである。

【0099】

各種の異なった感知層構造が使用できる。一実施形態において、感知層64は、図3Aおよび図3Bに示されているように、作用電極58aの導電材料56上

に堆積させる。感知層64は、作用電極58aの導電材料56からはみ出して広がっていてもよい。場合によって、感知層64はまた、グルコースセンサの性能を低下させることなく、対向電極60または基準電極62上に広がっていてもよい。内部に導電材料56が堆積された溝54を利用するそれらのセンサ42では、導電材料56が溝54を満たしていない場合、感知層64の一部が溝54内に形成されていてもよい。

【0100】

作用電極58aと直接接触している感知層64は、分析物の反応を促進するための触媒と同様に、分析物と作用電極間で直接的または間接的に電子を移動させるための電子移動剤を含んでいてもよい。例えば、それぞれグルコースオキシダーゼ、乳酸オキシダーゼ、またはラッカーゼのような触媒と、それぞれグルコース、ラクテート、または酸素の電気酸化を促進する電子移動剤とを含む感知層を有するグルコース、ラクテート、または酸素電極を形成することができる。

【0101】

別の実施形態においては、作用電極58a上に感知層64を直接堆積させない。その代わりに、感知層64は、図4Aに示されているように、作用電極58aから間隔をおいて配置され、分離層61により作用電極58aから隔てられる。分離層61は、一般に、一以上の膜またはフィルムを有する。感知層64から作用電極58aを隔てることに加えて、下記で説明するように、分離層61は、物質移動制限層または妨害物質排除層としての役割を果たすこともできる。

【0102】

一般に、作用電極58と直接的には接触していない感知層64は、分析物の反応を促進する触媒を含む。しかしながら、この感知層64は、一般に、作用電極58aから分析物に直接電子を移動させる電子移動剤を含まない。これは、感知層64が作用電極58aから間隔をおいて配置されているからである。このタイプのセンサの一例は、感知層64中に酵素（例えば、それぞれ、グルコースオキシダーゼまたは乳酸オキシダーゼ）を含むグルコースまたはラクテートセンサである。グルコースまたはラクテートは、酵素の存在の下、第二の化合物（例えば、酸素）と反応する。そして、第二の化合物は、電極で電気酸化または電気還元

される。電極での信号の変化は、流体中の第二の化合物のレベルの変化を示し、グルコースまたはラクテートレベルの変化に比例し、引いては分析物レベルと相関関係を有する。

【0103】

別の実施形態では、図4Bに示されているように、二つの感知層63、64が使用される。その二つの感知層63、64のそれぞれが、作用電極58a上または作用電極58a近傍に個別に形成されていてもよい。一方の感知層64は一般に、必須ではないが、作用電極58aから間隔をおいて配置さる。例えば、この感知層64は、生成化合物を形成するため、分析物の反応に触媒作用を及ぼす触媒を含んでいてもよい。そして、生成化合物は、作用電極58aと生成化合物との間で電子を移動させるため電子移動剤、および／または、作用電極58aで信号を発生させるよう生成化合物の反応に触媒作用を及ぼすための第二の触媒を含むことのできる第二の感知層63で電解される。

【0104】

例えば、グルコースまたはラクテートセンサは、作用電極から間隔をおいて配置される、酵素、例えば、グルコースオキシダーゼまたは乳酸オキシダーゼを有する第一の感知層64を備えていてもよい。適切な酵素の存在の下、グルコースまたはラクテートの反応により、過酸化水素が生じる。第二の感知層63は、直接作用電極58a上に設けられ、過酸化水素に対する反応で電極において信号を発生させるため、ペルオキシダーゼ酵素と、電子移動剤とを含む。センサが示す過酸化水素のレベルは、グルコースまたはラクテートのレベルと相関関係を有する。同様に機能する別のセンサは、単一感知層を用いて作製することができる。単一感知層中には、ペルオキシダーゼと、グルコースまたは乳酸オキシダーゼの両方が堆積している。このようなセンサの例は、米国特許第5,593,852号明細書、米国特許出願第08/540,789号明細書、および1998年2月11日に出願された「ダイズペルオキシダーゼ電気化学センサ (Soybean Peroxidase Electrochemical Sensor)」と題するPCT特許出願第PCT/US98/02403号、代理人書類番号12008.8WO12に記載されており、それらを参照し本明細書において援

用する。

【0105】

幾つかの実施形態では、作用電極58bの一つ以上が、図3Aおよび図4Aに示されているように、対応する感知層64を備えていないか、または、分析物の電解に必要とされる一以上の構成要素（例えば、電子移動剤または触媒）を含んでいない感知層（図示なし）を有する。この作用電極58bで発生する信号は、一般に、流体中の、妨害物質（interferents）およびイオンのような他の供与源により発生するのであって、分析物に対する反応により発生するのではない（なぜならば、分析物が電気酸化または電気還元されないからである）。よって、この作用電極58bの信号は、バックグラウンド信号に対応する。バックグラウンド信号は、例えば、作用電極58aの信号から、作用電極58bの信号を差し引くことにより、十分に機能的な感知層64に関連した他の作用電極58aから得られる分析物信号から除去することができる。

【0106】

複数の作用電極58aを有するセンサを使用して、これらの作用電極58aで発生する信号または測定値を平均することにより、更に正確な結果を得ることができる。また、更に正確なデータを得るために、単一作用電極58aまたは複数の作用電極での、複数の読取値を平均してもよい。

電子移動剤

図3Aおよび図3Bに示されているように、多くの実施形態において、感知層64は、作用電極58の導電材料56と接触している一以上の電子移動剤を含んでいる。幾つかの実施形態において、電子移動剤が拡散することまたは作用電極から浸出してしまうことは、特に一度しか使用されない生体外センサ42では許容される。他の生体外センサでは、電子移動剤を含む担体流体を利用することもできる。分析物は、例えば、微細孔膜等を通る浸透流により、オリジナルのサンプル流体から担体流体に移される。

【0107】

本発明に係る更に他の実施形態においては、センサ42が患者に埋め込まれている期間、または、生体外分析物含有サンプルを測定している期間の間、作用電

極58からの電子移動剤の浸出は殆どまたは全く生じない。拡散するまたは浸出可能な（つまり、放出可能な）電子移動剤は、しばしば、分析物含有流体中に拡散して、時間の経過とともにセンサの感度を低下させ、電極の有効性を低下させる。更に、埋め込み可能なセンサ42における、拡散または浸出する電子移動剤は、患者に害をなすこともある。これらの実施形態においては、分析物含有流体に24時間、更に好ましくは、72時間浸漬した後、電子移動剤の好ましくは少なくとも90%、更に好ましくは、少なくとも95%、最も好ましくは、少なくとも99%がセンサ上に残る。特に、埋め込み可能なセンサでは、37℃の体液中に24時間、更に好ましくは、72時間浸漬した後、電子移動剤の好ましくは少なくとも90%、更に好ましくは、少なくとも95%、最も好ましくは、少なくとも99%がセンサ上に残る。

【0108】

本発明に係る幾つかの実施形態においては、浸出を防ぐために、作用電極58上或いは、作用電極58上に配された一以上の膜またはフィルム間または内に電子移動剤を結合させるかまたは別の方法で固定する。電子移動剤は、例えば、ポリマまたはゾルーゲル固定化技法を用いて作用電極58上に固定することができる。また、電子移動剤は、ポリマーのような別の分子を介して直接的または間接的に作用電極58に化学（例えば、イオン、共有、配位）結合させることもでき、その結果、前記分子が作用電極58に結合される。

【0109】

図3Aおよび図3Bに示されているように、作用電極58a上への感知層64の適用は、作用電極58aの作用面を作成するための一方法である。電子移動剤は、分析物を電気酸化または電気還元するため電子の移動を媒介することにより、分析物を介して、作用電極58と対向電極60との間で電流が流れることを可能にする。電子移動剤の媒介により、電極上での直接的電気化学反応に適していない分析物の電気化学分析が容易になる。

【0110】

一般に、好ましい電子移動剤は、標準カロメル電極（SCE）のレドックス電位より数百ミリボルト高いかまたは低いレドックス電位を有する電気還元可能お

よび電気酸化可能なイオンまたは分子である。電子移動剤が、SCEに対して、約 -150 mV を超えて還元することはなく、また約 $+400\text{ mV}$ を超えて酸化することのないものであるのが好ましい。

【0111】

電子移動剤は、有機、有機金属、または無機であってもよい。有機レドックス種の例としては、キノンと、酸化された状態で、ナイルブルーやインドフェノールのようなキノイド構造を有する種とがある。幾つかのキノンと、部分的に酸化された幾つかのキンヒドロンは、分析物含有流体中の妨害タンパク質の存在により、前記レドックス種を本発明に係る幾つかのセンサにとって不適当なものにすることのある、システインのチオール基、リシンとアルギニンのアミン基、およびチロシンのフェノール基のようなタンパク質の官能基と反応する。通常、置換キノンおよびキノイド構造を有する分子は、タンパク質に対する反応性が低く、好ましい。好ましい4位置換 (tetrasubstituted) キノンは、通常、1、2、3、および4の位置に炭素原子を有する。

【0112】

一般に、本発明における用途に適した電子移動剤は、サンプルの分析期間中の電子移動剤の拡散によるロスを防ぐか、または実質的に減少させる構造または荷電を有する。好ましい電子移動剤としては、結果として作用電極上に固定されるポリマに結合されたレドックス種が挙げられる。レドックス種とポリマ間の結合は、共有、配位、またはイオン結合であってもよい。有用な電子移動剤およびそれらの製造方法は、米国特許第5,264,104号、第5,356,786号、第5,262,035号、および第5,320,725号明細書に記載されており、それらを参照し本明細書において援用する。あらゆる有機または有機金属レドックス種がポリマに結合され、電子移動剤として使用されるが、好ましいレドックス種は、遷移金属化合物または錯体である。好ましい遷移金属化合物または錯体としては、オスミウム、ルテニウム、鉄、およびコバルト化合物または錯体が挙げられる。最も好ましいのは、オスミウム化合物および錯体である。下記レドックス種の多くも、一般に、ポリマ成分を用いることなく、電子移動剤の浸出が許容されるセンサの感知層中または担体流体中の電子移動剤として使用して

もよいことは言うまでもない。

【0113】

一タイプの放出不可ポリマ性電子移動剤としては、ポリマ組成物中に共有結合したレドックス種が挙げられる。このタイプの媒体 (mediator) の一例が、ポリビニルフェロセンである。

【0114】

別タイプの放出不可電子移動剤としては、イオン結合されたレドックス種が挙げられる。一般に、このタイプの媒体は、逆荷電レドックス種に結合した荷電ポリマを含む。このタイプの媒体の例としては、オスミウムまたはルテニウムポリピリジルカチオンのような正荷電レドックス種に結合されたナフィオン (登録商標) (デュボン) などの負荷電ポリマが挙げられる。イオン結合された媒体の別の例は、フェリシアン化物またはフェロシアン化物のような負荷電レドックス種に結合された四級化ポリ4-ビニルピリジン、または、ポリ1-ビニルイミダゾールのような正荷電ポリマである。好ましいイオン結合されたレドックス種は、逆荷電レドックスポリマ内に結合された高荷電レドックス種である。

【0115】

本発明に係る別の実施形態における、適切な放出不可電子移動剤としては、ポリマに配位結合したレドックス種が挙げられる。例えば、媒体は、ポリ1-ビニルイミダゾール、または、ポリ4-ビニルピリジンに対するオスミウムまたはコバルト2, 2'-ビピリジル錯体の配位により形成される。

【0116】

好ましい電子移動剤は、一以上のリガンドを有するオスミウム遷移金属錯体であり、前記リガンドのそれぞれが、2, 2'-ビピリジン、1, 10-フェナントロリン、またはそれらの誘導体といった窒素含有複素環を有する。更に、好ましい電子移動剤は、ポリマ中で共有結合した一以上のリガンドを有し、前記リガンドのそれぞれが、ピリジン、イミダゾールまたはそれらの誘導体といった、少なくとも一つの窒素含有複素環を有するものである。これらの好ましい電子移動剤は、錯体が速やかに酸化および還元されるように、相互間および作用電極58間で速やかに電子を交換する。

【0117】

特に有用な電子移動剤の一例は、(a) ピリジンまたはイミダゾール官能基を有するポリマまたはコポリマと、(b) 必ずしも同一でない二つのリガンドと複合体を形成したオスミウムカチオンとを含み、前記リガンドのそれぞれが、2, 2'-ビピリジン、1, 10-フェナントロリン、またはそれらの誘導体を含むものである。オスミウムカチオンとの錯形成反応用の2, 2'-ビピリジンの好ましい誘導体は、4, 4'-ジメトキシ-2, 2'-ビピリジンなどの、モノ-、ジ-、および、ポリアルコキシ-2, 2'-ビピリジンおよび4, 4'-ジメチル-2, 2'-ビピリジンである。オスミウムカチオンとの錯形成反応用の1, 10-フェナントロリンの好ましい誘導体は、4, 7'-ジメトキシ-1, 10-フェナントロリンなどの、モノ-、ジ-、ポリアルコキシ-1, 10-フェナントロリンおよび4, 7'-ジメチル-1, 10-フェナントロリンである。オスミウムカチオンとの錯形成反応用の好ましいポリマとしては、ポリ1-ビニルイミダゾール(「PVI」と称す)およびポリ4-ビニルピリジン(「PVP」と称す)のポリマおよびコポリマが挙げられる。ポリ1-ビニルイミダゾールの適切なコポリマ置換基としては、アクリロニトリル、アクリルアミド、および置換または四級化N-ビニルイミダゾールが挙げられる。最も好ましいのは、ポリ1-ビニルイミダゾールのポリマまたはコポリマに対し錯形成反応が生じたオスミウムを有する電子移動剤である。

【0118】

好ましい電子移動剤は、標準カロメル電極(SCE)に対し、-100mV~約+150mVの範囲内のレドックス電位を有する。電子移動剤の電位は、-100mV~+150mVの範囲内であるのが好ましく、前記電位は、-50mV~+50mVの範囲内であるのが更に好ましい。最も好ましい電子移動剤は、オスミウムレドックスセンタ、およびSCEに対し、+50mV~-150mVの範囲内のレドックス電位を有する。

触媒

感知層64は、分析物の反応に触媒作用を及ぼすことのできる触媒を含んでいてもよい。触媒はまた、幾つかの実施形態では、電子移動剤として機能すること

もできる。適した触媒の一例は、分析物の反応に触媒作用を及ぼす酵素である。例えば、分析物がグルコースである場合、グルコースオキシダーゼ、グルコースデヒドロゲナーゼ（例えば、ピロロキノリンキノグルコースデヒドロゲナーゼ（PQQ））、またはオリゴ糖デヒドロゲナーゼのような触媒が使用できる。分析物がラクテートである場合、乳酸オキシダーゼまたは乳酸デヒドロゲナーゼが使用できる。分析物が酸素である場合、または酸素が分析物の反応に応じて発生するかまたは消費される場合、ラッカーゼが使用できる。

【0119】

触媒が、センサの固体感知層の一部であるか否か、または感知層内の流体中に溶媒和されているか否かにかかわらず、触媒は浸出不可能な状態でセンサ上に配されているのが好ましい。作用電極58からの、および患者の体内への望ましくない触媒の浸出を防ぐため、触媒は、センサ内（例えば、電極上、および／または、膜かフィルム内または間）に固定されているのがより好ましい。これは、例えば、触媒をポリマに付着させること、別の電子移動剤（上述したように、ポリマ性であり得る）で触媒を架橋すること、および／または、触媒よりも小さい孔径の一以上のバリヤ膜またはフィルムを設けることにより達成できる。

【0120】

上述のように、第二の触媒も使用できる。この第二の触媒は、しばしば、分析物の触媒反応により生じた生成化合物の反応に触媒作用を及ぼすのに使用される。第二の触媒は、一般に、電子移動剤と共に作用して、生成化合物を電解し、作用電極で信号を発生させる。また、第二の触媒は、下記に説明するように、妨害物質を除去する反応に触媒作用を及ぼすために、妨害物質排除層中に提供してもよい。

【0121】

本発明の一実施形態は、作用電極58の導電トレース52を形成する導電材料56中に触媒が混合または分散された電気化学センサである。これは、例えば、カーボンインクに酵素のような触媒を混合し、基板50の表面の溝54にその混合物を塗布することにより実現できる。触媒は、作用電極58から浸出できないように、溝53内に固定されるのが好ましい。これは、例えば、カーボンインク

内の結合剤を、その結合剤に適した硬化技法を用いて硬化させることにより達成できる。硬化技法としては、例えば、溶剤または分散剤の蒸発、紫外線光への露光、または熱に晒すことが挙げられる。一般に、前記混合物は、触媒を実質的に劣化させない条件下で塗布される。例えば、触媒は、熱過敏性酵素であってもよい。酵素と導電材料の混合物は、好ましくは、連続した時間加熱されることなく、塗布し硬化させるべきである。前記混合物は、蒸発または紫外線硬化技法を用いて、または、触媒が実質的に劣化しないように十分短い時間熱に晒すことにより硬化できる。

【0122】

生体内分析物センサに関して考慮すべき別の事項としては、触媒の耐熱性が挙げられる。多くの酵素は、生体温度での安定性が乏しい。そこで、大量の触媒を使用することおよび／または必要温度（例えば、37℃または正常体温より高い温度）で熱安定性を有する触媒を使用することが必要となり得る。熱安定触媒とは、少なくとも一時間、好ましくは、少なくとも一日、より好ましくは、少なくとも三日間37℃で保持した場合、その活性のロスが5%未満である触媒と定義することができる。熱安定触媒の一例は、ダイズペルオキシダーゼである。この特殊な熱安定触媒は、同一または別個の感知層において、グルコースまたは乳酸オキシダーゼ或いはデヒドロゲナーゼと組み合わせた場合、グルコースまたはラクトートセンサに使用できる。熱安定触媒および電気化学発明におけるそれらの使用に関する更なる説明は、米国特許第5,665,222号明細書、米国特許出願第08/540,789号明細書、および1998年2月11日に出願された、「ダイズペルオキシダーゼ電気化学センサ (Soybean Peroxidase Electrochemical Sensor)」と題するPCT出願第PCT/US98/02403号明細書、代理人書類番号M&G12008.8WO12に見られる。

分析物の電解

分析物を電解するため、作用および対向電極58、60に渡って電位（対基準電位）を印可する。印可する電位の最低限の大きさは、しばしば、特定の電子移動剤、分析物（分析物が電極で直接電解される場合）、または第二の化合物（分

析物レベルによってレベルが決まる酸素または過酸化水素のような第二の化合物が電極で直接電解される場合) によって決められる。印可する電位は、通常、所望の電気化学反応によって、電極で直接電解される電子移動剤、分析物、または第二の化合物のいずれかのレドックス電位と等しく、或いは、より酸化または還元するものである。作用電極の電位は、一般に、電気化学反応を完了または略完了させられるほど十分に高い。

【0123】

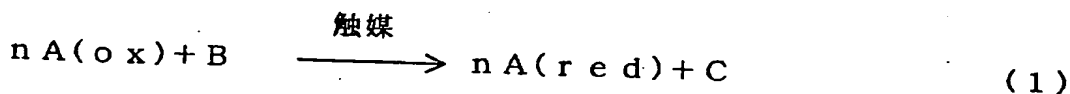
電位の大きさは、場合によっては、尿酸塩、アスコルベート、およびアセトアミノフェノンのような、(分析物に応じて発生する電流によって測定されるため) 妨害物質の著しい電気化学反応を防ぐため自由に制限してもよい。これらの妨害物質が、下記のように妨害物質規制バリア (interferent-limiting barrier) を設けるか、或いは、バックグラウンド信号が得られる作用電極 58b (図3A参照) を備えるといった別の方法で除去されている場合、上記電位の制限は必要なくなる。

【0124】

作用電極 58 と対向電極 60 との間に電位が印可されると、電流が流れる。電流は、分析物、または分析物によりそのレベルが影響を受ける第二の化合物の電解の結果得られる。一実施形態では、電気化学反応は、電子移動剤および任意の触媒を介して生じる。多くの分析物 B は、適切な触媒 (例えば、酵素) の存在の下、電子移動剤種 A により生成物 C に酸化 (または還元) される。そして、電子移動剤 A は、電極で酸化 (または還元) される。電子は、電極によって集められ (または電極から排除され)、その結果生じた電流を測定する。この方法は、反応式 (1) および (2) で示される (触媒の存在下での、レドックス媒体 A による分析物 B の還元に関して同様の式が書ける) :

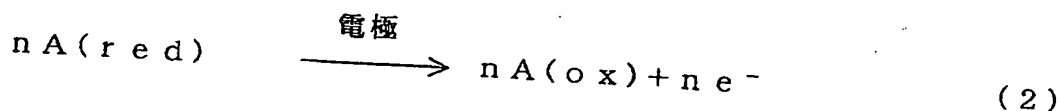
【0125】

【化1】



【0126】

【化2】



【0127】

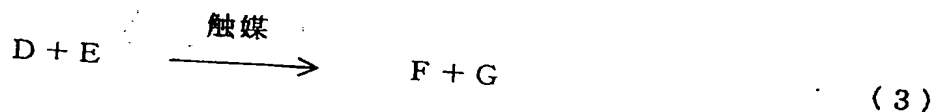
一例として、電気化学センサは、二つの浸出不可フェロシアニドアニオン、二つの水素イオン、およびグルコノラクトンを生成するための、グルコースオキシダーゼの存在下での、グルコース分子の二つの浸出不可フェリシアニドアニオンとの反応に基づくものであってもよい。存在するグルコースの量は、浸出不可フェロシアニドアニオンを浸出不可フェリシアニドアニオンに電気酸化し、電流を測定することにより検定される。

【0128】

別の実施形態では、分析物によりそのレベルが影響を受ける第二の化合物は、作用電極で電解される。場合によって、反応式(3)に示されているように、分析物Dと、この場合酸素のような反応化合物Eである第二の化合物は、触媒の存在の下で反応する。

【0129】

【化3】

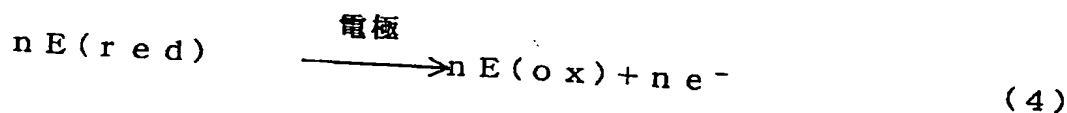


【0130】

その後、反応式(4)に示されているように、反応化合物Eは、作用電極で直接酸化(または還元)される。

【0131】

【化4】



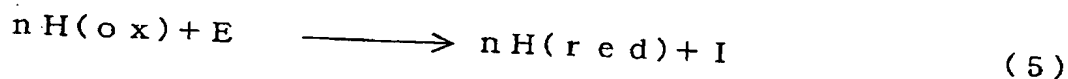
【0132】

或いは、反応式(5)および(6)に示されているように、反応化合物Eは電子移動剤Hを用いて(場合によっては、触媒の存在の下)間接的に酸化(または還

元)され、引き続き電極で還元または酸化される。

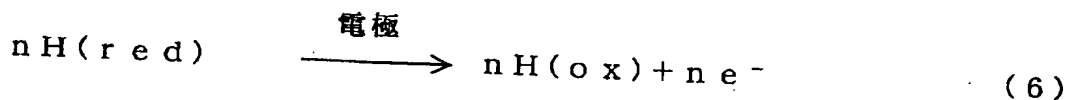
【0133】

【化5】



【0134】

【化6】



【0135】

いずれの場合も、作用電極の信号によって示されるような、反応化合物の濃度の変化は、分析物の変化に反比例して対応する（つまり、分析物レベルが高くなるにつれ、反応化合物のレベルと電極の信号が低下する）。

【0136】

他の実施例では、関連した第二の化合物は、反応式(3)に示されているように、生成化合物Fである。生成化合物Fは、分析物Dの触媒反応により形成され、電極で直接電解されるか、または電子移動剤と、オプションとして触媒を用いて、間接的に電解される。これらの実施形態では、作用電極での生成化合物Fの直接または間接的電解により発生する信号は、（生成化合物の他の供給源があるのでなければ）分析物レベルに直接対応する。分析物レベルが高くなるにつれて、作用電極の生成化合物および信号のレベルが高くなる。

【0137】

当技術分野の当業者は、同様の結果を実現する多くの異なった反応があることを認識しているであろう。すなわち、分析物のレベルによってレベルの決まる化合物または分析物の電解がある。反応式(1)～(6)は、そのような反応の非限定例を示す。

温度プローブ

センサには、様々な選択自由なアイテムが含まれていてもよい。選択自由なアイテムが温度プローブ66（図8および図11）である。温度プローブ66は

、様々な公知のデザインおよび材料を用いて作製される。典型的な一温度プローブ66は、温度依存特性を有する材料を使用して形成される、温度依存要素72により互いに接続されている二つのプローブリード68、70を用いて形成される。適した温度依存特性の一例は、温度依存要素72の抵抗性である。

【0138】

二つのプローブリード68、70は、一般に、金属、合金、グラファイトなどの半金属、縮退型または高度ドーピング処理半導体、またはスモールバンドギャップ半導体を用いて形成される。適切な材料の例としては、金、銀、酸化ルテニウム、窒化チタン、二酸化チタン、インジウムをドーピングした酸化すず、スズをドーピングした酸化インジウム、またはグラファイトが挙げられる。温度依存要素72は、一般に、プローブリードと同様の導電材料、或いは、電圧源が温度プローブ66の二つのプローブリード68、70に取り付けられている場合、温度依存信号を提供する、抵抗性のような温度依存特性を有するカーボンインク、炭素繊維、または白金のような別の材料から成る細かいトレース（例えば、プローブリード68、70よりも断面の小さい導電トレース）を使用して作製される。温度依存要素72の温度依存特性は、温度とともに向上または低下し得る。温度依存要素72の特性の温度依存性は、必須事項ではないが、生体温度（約25～45度）の予想範囲全体に渡って、温度に対し略直線的に示されるのが好ましい。

【0139】

一般に、温度の関数である振幅または他の特性を有する信号（例えば、電流）は、温度プローブ66の二つのプローブリード68、70の両端に電位を供給することにより得られる。温度が変化するにつれて、温度依存要素72の温度依存特性は、信号振幅における相応の変化と共に向上または低下する。温度プローブ66からの信号（例えば、プローブを流れる電流量）は、例えば、温度プローブ信号を測定した後、作用電極58における信号と、測定された温度プローブ信号とを加算するか、または、作用電極58における信号から測定された温度プローブ信号を減算することにより、作用電極58から得られた信号と組合せることができる。このようにして、温度プローブ66は、作用電極58からの出力に対し温度調整をし、作用電極58の温度依存性を相殺することができる。

【0140】

温度プローブの一実施形態は、図8に示されているように、間隔をおいて配置された二つの溝を接続する連絡用溝として形成される温度依存要素72と共に、間隔をおいて配置された二つの溝として形成されるプローブリード68、70を備えている。間隔をおいて配置された二つの溝は、金属、合金、半金属、縮退型半導体、または金属化合物のような導電材料を含む。連絡用溝は、(連絡用溝の断面が間隔をおいて配置された二つの溝より小さい場合) プローブリード68、70と同様の材料を含んでいてもよい。他の実施形態では、連絡用溝内の材料はプローブリード68、70の材料と異なる。

【0141】

この特殊な温度プローブを形成するための典型的な一方法は、間隔をおいて配置される二つの溝を形成した後、そこに金属または合金導電材料を充填することを含む。次に、連絡用溝を形成した後、望ましい材料を充填する。連絡用溝内の材料は、電気的接続を生じさせるため、間隔をおいて配置された二つの溝のそれぞれにおける導電材料と部分的に重なる。

【0142】

温度プローブ66を適切に作動させるには、二つのプローブリード68、70間に形成された導電材により、温度プローブ66の温度依存要素72を短絡させてはならない。更に、体内またはサンプル流体中のイオン種による二つのプローブリード68、70間の伝導を防ぐため、温度依存要素72と、好ましくは、プローブリード68、70の患者に埋め込まれる部分にカバーを設けてもよい。そのカバーは、例えば、イオン伝導を防ぐように、温度依存要素72およびプローブリード68、70上に配される非導電性フィルムであってもよい。適した非導電性フィルムとしては、例えば、カプトン(Kapton)(商標)ポリイミドフィルム(デュボン、ウィルミントン、ディーイー)が挙げられる。

【0143】

体内またはサンプル流体中のイオン種による伝導を排除または減少させる別の方法は、プローブリード68、70に接続された交流電圧源を使用することである。この方法では、正および負のイオン種は、交流電圧の各半サイクル毎に交互

に引き寄せられそして跳ね返される。これにより、温度プローブ66に対し、体内またはサンプル流体中のイオンの正味吸引は生じない。また、温度依存要素72を流れる交流電圧の最大振幅は、作用電極58からの測定値を補正するのに使用してもよい。

【0144】

温度プローブは、電極と同じ基板上に配置することができる。また、温度プローブは、別個の基板上に配置してもよい。更に、温度プローブは、それ自体で、または他の装置と共に使用してもよい。

生体親和性層

図9に示されているように、任意のフィルム層75は、少なくともセンサ42の患者の皮下に挿入される部分上に形成される。この任意のフィルム層74は、一以上の機能を果たすことができる。フィルム層74は、大きな生体分子の電極への浸透を防ぐ。これは、排除されるべき生体分子よりも孔径の小さいフィルム層74を使用することにより実現される。そのような生体分子は、電極および/または感知層64を汚染することがあり、それによりセンサ42の有効性を低下させ、一定の分析物濃度に対し予想される信号振幅を変化させることがある。作用電極58の汚染により、センサ42の有効寿命が短縮されることもある。生体親和性層74は、タンパク質のセンサ42への付着、凝血塊の形成、およびセンサ42と身体間の他の望ましくない相互作用を防ぐこともできる。

【0145】

例えば、センサは、生体親和性コーティングでその外面を完全にまたは部分的に被覆されていてもよい。好ましい生体親和性コーティングは、分析物含有流体と平衡状態にある場合、少なくとも20重量%流体を含有するヒドロゲルである。適正なヒドロゲルの例は、米国特許第5,593,852号明細書に記載されており、これを参照し本明細書において援用する。適正なヒドロゲルの例としては、ポリエチレンオキシドテトラアクリレートのような架橋ポリエチレンオキシドが挙げられる。

妨害物質排除層

センサ42には、妨害物質排除層（図示なし）が含まれていてもよい。妨害物

質排除層は、生体親和性層75または物質移動制限層74（後述）に組入れても、別個の層であってもよい。妨害物質とは、直接、または電子移動剤を介して電極で電気還元または電気酸化され疑似信号を発生させる分子または他の種である。一実施形態では、フィルムまたは膜は、作用電極58の周辺領域への一以上の妨害物質の浸透を防ぐ。この種の妨害物質排除層は、分析物質に対するよりも妨害物質の一つ以上に対する透過性がかなり低いのが好ましい。

【0146】

妨害物質排除層は、イオン成分と同じ荷電を有するイオン性妨害物質に対する妨害物質排除層の透過性を低下させるため、ポリマ性マトリックスに組込まれたナフイオン（Nafion）（登録商標）のようなイオン成分を含んでいてもよい。例えば、負荷電化合物または負イオンを形成する化合物を妨害物質排除層に取り入れて、体内またはサンプル流体の負種の透過を減少させてもよい。

【0147】

妨害物質排除層の別の例は、妨害物質を除去する反応に触媒作用を及ぼす触媒を含む。そのような触媒の一例は、ペロキシダーゼである。過酸化水素は、アセトアミノフェン、尿酸塩、およびアスコルベートといった妨害物質と反応する。過酸化水素は、分析物含有流体に添加、または、例えば、それぞれグルコースオキシダーゼまたは乳酸オキシダーゼの存在の下、グルコースまたはラクテートの反応により原位置で生成され得る。妨害物質排除層の例としては、（a）架橋剤としてグルテルアルデヒド（gluteraldehyde）を用いて、（b） NaIO_4 でペルオキシダーゼ糖酵素のオリゴ糖基を酸化し、ポリアクリルアミドマトリックスのヒドラジド基に形成されたアルデヒドを結合させヒドラゾンを形成することにより架橋されたペルオキシダーゼ酵素が挙げられ、これは、米国特許第5,262,305号および第5,356,786号明細書に記載されており、それらを参照し本明細書において援用する。

物質移動制限層

物質移動制限層74は、作用電極58周辺領域への、分析物、例えば、グルコースまたはラクテートの物質移動率を低下させるため、拡散制限バリヤとして機能するようにセンサに備えられていてもよい。分析物の拡散を制限することによ

り、作用電極58近傍での分析物の定常状態濃度（体内またはサンプル流体内の分析物濃度に比例する）を低下させることができる。これにより、正確に測定できる分析物濃度の上限が広がり、電流が分析物レベルと共に略直線的に増加する範囲も拡大される。

【0148】

フィルム層74を通る分析物の浸透性が、温度変化によって殆どまたは全く変化しないことにより、温度変化による電流の変化を減少させるかまたは排除するのが好ましい。このため、約25℃～約40℃まで、また最も重要である、30℃～40℃までの生体関連温度範囲において、フィルムの孔径もその水和性または膨張性も過度に変化しないことが好ましい。物質移動制限層は、24時間に吸収される流体が5重量%未満であるフィルムを用いて作製されるのが好ましい。これにより、温度プローブのあらゆる必要性を低下させるかまたは排除することが可能である。埋め込み可能なセンサにおいて、物質移動制限層は、37℃で24時間の間に吸収される流体が5重量%未満であるフィルムを使用して作製されるのが好ましい。

【0149】

フィルム層74に特に有用な材料は、センサがテストする分析物含有流体中で膨張しない膜である。適した膜は、直径3～20,000nmの孔を有する。明確で均一な孔径と高アスペクト比を有する、直径5～500nmの孔を備えた膜が好ましい。一実施形態では、孔のアスペクト比が2以上であるのが好ましく、より好ましくは5以上である。

【0150】

明確で均一な孔は、放射性核が放出する加速電子、イオン、または粒子を用いて、ポリマ膜を飛跡エッチングすることにより作製できる。最も好ましいのは、加熱時、孔の方向よりも孔に対して垂直な方向への膨張が少ない異方性で、ポリマ性の飛跡エッチングされた膜である。適したポリマー性膜としては、ポレティクス(Poretics)（リバーモア(Livermore)、シーエー(CA)、カタログ番号19401、0.01μm孔径ポリカーボネート膜）および、コーニングコスター コーポレーション(Corning Costar

Corp.) (ケンブリッジ (Cambridge)、エムエー (MA)、0.015 μm 孔径のヌクレオポア (Nucleopore) (商標) ブランド膜) のポリカーボネート膜が挙げられる。他のポリオレフィンおよびポリエステルフィルムを使用してもよい。物質移動制限膜の透過性の変化が、膜が皮下組織液中にある場合、30℃~40℃の範囲内の1℃につき4%以下、好ましくは、3%以下、更に好ましくは2%以下であるのが好ましい。

【0151】

本発明に係る幾つかの実施形態において、物質移動制限層74は、センサ42内への酸素の流れを制限することもできる。これにより、酸素の分圧における変化が、センサの応答に非線形性を生じさせる状況において使用されるセンサ42の安定性を向上させることができる。これらの実施形態において、物質移動制限層74は、前記膜の分析物の移動制限と比較して、酸素の移動を少なくとも40%、好ましくは、少なくとも60%、および更に好ましくは、少なくとも80%制限する。一定のタイプのポリマでは、より高い密度 (例えば、結晶性ポリマーに近い密度) を有するフィルムが好ましい。ポリエチレンテレフタレートのようなポリエステルの酸素に対する透過性は一般に低く、よって、ポリカーボネート膜よりも好ましい。

抗凝固剤

埋め込み可能なセンサはまた、オプションとして、患者に埋め込まれる基板の部分に施された抗凝固剤を有していてもよい。この抗凝固剤は、特に、センサの挿入後、センサ周囲の血液または他の体液の凝固を減少させるか、または排除することができる。凝血塊は、センサを汚染したり、またはセンサ内に拡散する分析物の量を復元不可能に減少させる場合がある。有用な抗凝固剤の例としては、ヘパリンおよび組織プラスミノゲン活性化因子 (TPA)、および、他の公知の抗凝固剤が挙げられる。

【0152】

抗凝固剤は、センサ42の埋め込まれる部分の少なくとも一部に適用できる。抗凝固剤は、例えば、浴、スプレー、ブラッシング、または浸漬により適用できる。抗凝固剤は、センサ42上で乾燥させる。抗凝固剤は、センサの表面上に固

定させるか、または、センサ表面から拡散させてもよい。一般に、センサ上に施される抗凝固剤の分量は、凝血を含む医学的症状の治療に一般に使用される量を遥かに下回り、よって、限定された局所的な効果しかもたない。

センサの寿命

センサ42は、生体内または生体外分析物モニタ、および、特に埋め込み可能な分析物モニタの、交換可能な部品となるように設計することもできる。一般に、センサ42は数日間に渡って機能することができる。機能する期間は、少なくとも一日であるのが好ましく、更に好ましくは、少なくとも三日、最も好ましくは、少なくとも一週間である。また、センサ42は、取り除き、新しいセンサと交換することができる。センサ42の寿命は、電極の汚染、或いは、電子移動剤または触媒の浸出により短縮される場合がある。センサ42の耐用年数に関するこれらの制約は、上述したように、生体親和性層75、または浸出不可電子移動剤および触媒をそれぞれ使用することにより克服できる。

【0153】

センサ42の寿命に関する別の主な制約は、触媒の温度安定性である。多くの触媒は、環境温度に非常に敏感で、患者の体温（例えば、人体では約37℃）で品質が低下することのある酵素である。よって、入手可能な限りにおいて、丈夫な酵素を使用すべきである。センサ42は、十分な量の酵素が不活性化され、読取値に容認できない量のエラーが発生する場合、交換すべきである。

製造方法—基板および溝形成

図12は、センサ42を製造するための、本発明の原理に従った、典型的な装置200の概略図である。装置200は、一連のローラ206により、屈曲経路に沿って案内される連続したフィルムまたは基板ウェブ202を利用する。その経路に沿って、ウェブ202は、様々な処理ステーションまたはゾーンで処理される。例えば、一ステーションでは、ウェブ202に溝が形成される。後続のステーションでは、溝に導電材料が配され、前記導電材料の作用電極に対応する部分上にセンサ用化学物質が堆積され、そして、保護フィルムまたは微細孔膜をウェブ202に付着させることができる。最終工程で、連続ウェブ202からセンサ42を切断、型打ち、または、別の方法で取り出すことができる。各種工程は

、下記複数段落において更に詳細に説明する。

【0154】

連続した基板ウェブ202は、最終的にセンサ42の基板50を形成する。従って、一定の用途に対して、ウェブ202は、基板50に関して本明細書中で先に特定したもののような、非導電性プラスチックまたはポリマ材料から作製される。特定の一実施形態において、ウェブ202としては、厚さが50~500 μ m(2~20ミル)の範囲、好ましくは100~300 μ m(4~12ミル)の範囲である連続したプラスチックまたはポリマフィルムが挙げられる。

【0155】

製造工程を開始するにあたり、ウェブ202が供給源リール203から引き出され、ヒータ204を通過させる。図12に示されているように、ヒータ204は、ウェブ202を、所定の送り速度および距離で平行な加熱表面間を通過させるように配置構成された二つの加熱平板を備えている。多くの用途では、後続の型押しまたはスタンピング工程に備えてウェブ202を軟化するため、ウェブ202は、十分な温度、例えば、基板ウェブ202のガラス転移温度まで加熱される。

【0156】

加熱工程に関連して、一定のウェブ材料は、加熱工程を必要とすることなく、その材料への溝のプレスを可能にするのに十分な変形性を有することは言うまでもない。同様に、ウェブ202に溝を形成したくない場合、または、レーザまたは化学エッチングのような非機械的技法により溝を形成すべきである場合、最初の加熱工程を手順から削除することもできる。更に、熱によりウェブ202を軟化したい場合、放射放熱器または対流加熱器のような公知の加熱源/構造を幾つでも使用できることは言うまでもない。また、成形工具を加熱する場合、ウェブは加熱しなくてもよい。

【0157】

ヒータ204によりウェブ202が所望の温度まで加熱された後、ウェブ202は、溝形成ステーション/ゾーン205に運搬されるのが好ましく、そこでは、連続型押し製法により、溝54がウェブ202に、機械的にプレスされるのが

好ましい。例えば、図12に示されているように、フラットローラ207と、外表面に所望の型押しパターンが形成された型押しローラ208との間でウェブ202をプレスすることにより、センサ42の溝54がウェブ202に形成される。ウェブ202がローラ207および208の間を通過すると、所望の溝パターンがウェブ202の一方の面にスタンピング、型押し、形成、または別の方法でプレスされる。型押し工程の間、オプションとして、図2に示されているように、ウェブ202にセンサ42の外形または設計形状(plan form)をプレスし、ウェブ202内に部分的に延びているパーフォレーションを作ることができる。特定の一実施形態では、ウェブ202の厚みの約70%の深さまでウェブ202に孔が開けられる。また、設計形状の周囲の約70%は完全に孔が開けられる。ウェブ202に孔を開けることにより、後続のセンサ42の取り出しが容易になり、また、製造方法の後の段階での位置合わせにおける制約を少なくするという利点をもたらす。

【0158】

図15Aは、ウェブ202にセンサの溝54が形成された直後のウェブ202を切り取った断面図である。図15Aに示されているように、溝54は、一般にウェブ202の幅方向に均一な間隔をおいて配置されており、一般に矩形断面形状を有する。溝の幅は、約25～約250 μm の範囲内であればよい。本発明に係る特定の一実施形態において、溝のそれぞれの幅は、250 μm (約8ミル)、150 μm 、100 μm 、75 μm 、50 μm 、25 μm 、またはそれ以下である。溝の深さは、一般にウェブ202の厚さに関連している。一実施形態では、溝の深さは、約12.5～75 μm (0.5～3ミル)、好ましくは、約25～50 μm (1～2ミル)の範囲内にある。導電トレース間の距離は、約25～150 μm の範囲内であればよく、例えば、150 μm 、100 μm 、75 μm 、50 μm 、またはそれ以下であってもよい。基板50上の導電トレース52の密度は、約150～700 μm の範囲内であればよく、また、667 μm 以下に一つのトレース、333 μm 以下に一つのトレース、または、更に167 μm 以下に一つのトレースが存在するものであってもよい。

【0159】

本発明における使用に適した型押しローラは、広範囲に渡った異なった溝パターンを形成するように設計できることは言うまでもない。例えば、図13は、センサ42の溝構造を形成するために使用される型押しローラ208の斜視図を提供している。図13に示されているように、型押しスタンプまたはローラ208は、ローラ208の外表面から外部に向かって放射状に突出している浮出部材または浮出部210のパターンを有する。浮出部210は、ローラ208の周囲に延び、図2に示されている所望の溝構造に対応する構造で配置されている。特に、浮出部210は、センサ42の狭幅部65に沿って形成すべき溝パターンに対応する、一般に平行で比較的近接して配置された浮出線211を有する。浮出部210はまた、センサ42の広幅部67に沿って形成すべき溝パターンに対応する、傾斜した、または、末広がり (diverging) / 集合 (converging) 浮出線213も有する。一定の実施形態において、浮出線211および213の幅は、約150ミクロン未満、好ましくは、約100ミクロン未満、最も好ましくは、約50ミクロン未満である。

【0160】

浮出部210は、更に、導電材料がセンサ42のコンタクトパッド49を形成するために配置されるコンタクトパッド用凹部を形成するために使用されるタブまたはパーフォレーション部215を有する。ウェブ202がローラ208の外表面に対して押し付けられると、浮出部210がウェブ202内に突出または延び、溝54とコンタクトパッド用凹部がウェブ202内に形成されるように、ウェブ202を変形または窪ませる。すなわち、ローラ208の浮出部210が、ウェブ202に、溝54およびコンタクトパッド用凹部といった形状を含む凹部パターンを形成する。

【0161】

図13に示されているように、ローラ208の外表面に単一型押しパターンが設けられている。しかしながら、ローラ208の直径を拡大することにより、複数の同一パターンをローラの周囲に配置できることは言うまでもない。更に、単一型押しローラで異なったセンサ構造の作製を可能にするため、複数の異なったパターンをローラの周囲に配置することもできる。

に窪みを形成するための工具として直接使用できる。凹状の輪郭は、マスターとして使用し、最終的な工具として使用される一連の二次発生 of 凸状部を形成することができる。二次発生 of 凸状部は、適切な機械的特性を備えたあらゆるキャスト材から作製できる。

製造方法—導電トレースの形成

図12にもどって、センサ42の溝54がウェブ202に形成された後、ウェブ202は溝充填ステーション/ゾーン210に運ばれる。そこで、導電材料を溝54内に配するか、流し込むか、塗布するか、充填するか、充填させるか (flooded)、または別の方法で配する。一定の用途では、導電材料を液体状の先驱体導電材料として塗布することができる。典型的な先驱体導電材料としては、溶剤または分散剤中に溶解または懸濁された導電材料が挙げられる。好ましい先驱体導電材料は、液体状で溝54内に溢れさせることのできる炭素系インクである。炭素または、例えば、金、銅、または銀のような金属を含む他の導電性インクまたはペーストを使用してもよい。導電材料または先驱体導電材料を塗布するための他の技法としては、スプレー法、コーティング法、フラッディング法、含浸ローラーを用いた塗布法、ポンピング法、同様に、静電印刷法、粒子線写真印刷法、磁力記録印刷法、および他のインパクトおよびノンインパクト印刷法が挙げられる。

【0166】

導電材料または先驱体導電物質で溝54を実質的に充填した後、ウェブ202は、ウェブ202の表面から過剰導電材料/先驱体導電物質をこすり取るかまたは拭き取るための機構/装置を通過させるのが好ましい。例えば、図12に示されているように、ウェブ202から過剰材料を除去するためにコーティングブレード212およびローラ214が使用される。ウェブ202がコーティングブレード212およびローラ214を過ぎると、ウェブと導電材料/先驱体導電物質とで、実質的に平坦または平面状の表面が形成されるように、導電材料/先驱体導電物質で溝54を実質的に充填する。

【0167】

図15Bは、ウェブ202から過剰導電材料/先驱体導電物質が拭き取られた

後のウェブ202の断面を示している。溝54は導電材料／前駆体導電物質で実質的に充填されているのが好ましいが、特定の実施形態においては、導電材料／前駆体導電物質を、溝54に部分的にのみ充填するか、または、溝54にわずかに過剰充填することが望ましい場合があることは言うまでもない。

【0168】

図12に示されているように、溝54を充填するために、単一の一連の溝の形成、充填、および拭い取り工程が使用される。代替実施形態では、基板50に形成された溝を充填するために、多数の溝の形成、充填、および拭い取り工程を使用できることは言うまでもない。例えば、図2のセンサ42を製造するために、二つの別個の溝形成工程と、二つの別個の充填および拭い取り工程とを使用することが望ましい場合がある。そのような方法においては、基板にまず基準電極用溝を形成した後、銀／塩化銀のような適切な導電材料で充填することができるであろう。引き続き、基板にセンサ42の作用電極用溝を形成し、炭素のような導電材料で充填することができるであろう。様々な溝の形成、充填および拭い取り工程を分けることは、各種電極間の導電材料の相互汚染を抑制する上で役立つ。勿論、本明細書に記載している特定の一連の処理工程は、全くの典型例であり、本発明の範囲を制限するものと解釈されるべきではない。

製造方法—導電トレースを形成するための他の方法

ウェブ202に溝54を形成するための上記機械的技法に加えて、他の技法も利用できる。例えば、溝は、レーザ、或いは基板50またはウェブ202のフォトリソグラフィーによるパターンニングおよびエッチングを用いて、基板50またはウェブ202の一部を炭化または除去することにより形成することができる。更に、特定の用途では、基板50またはウェブ202に溝を全く形成しなくてもよい。例えば、上述したように、導電トレース52は、様々な技法により基板50上に形成することができる。様々な技法としては、フォトリソグラフィ、スクリーン印刷、または他の印刷技術、基板またはウェブ202へのトレースのスタンピング、および、レーザを用いた基板50またはウェブ202へのトレースのマイクロ加工が挙げられる。これらの各技法は、導電トレースを製造する上で複製可能性、精度、およびコストにおいて、相応の制限事項を有する。

【0162】

ここで、図14を参照すると、代替ローラ208'が図解されている。代替ローラ208'は、ローラ208'の周囲に延設された複数の浮出環状リング210'を有する。各リング210'は、ローラ208'の全周に連続的に延設するか、またはローラ208'の周囲に所定の間隔で配置された間隙により不連続のセグメントに分離することもできる。ローラ208'は、ウェブ202への複数の実質的に平行でまっすぐな溝の形成用に適合させてある。そのようなローラ208'の一用途は、実質的に一定の幅を有するセンサの製造に関連するものである。

【0163】

ローラ、プレス、またはスタンプのような、本発明での使用に適した型押し工具は、様々な技術を用いて製造できることは言うまでもない。例えば、そのような工具は、従来の技術を用いて、成形、形成、または鋳造できる。そのような型押し工具を作製するための典型的な材料としては、鋼鉄やその他の金属、サファイアやシリコンのような鉱石、エポキシド、セラミック、および適切なポリマが挙げられる。

【0164】

本発明の特定の一実施形態においては、型押しローラまたはスタンプのような型押し工具を作製するためにシリコンが使用される。フォトリソグラフィーまたはエッチング技術を用いて工具の選択された部分を除去し、工具の型押し表面上に所望パターンの浮出部を形成するのが好ましい。そのような製法により、所望の表面仕上げ、小さい寸法で正確に形づくられた外部形状、および鋭い外部形状（つまり、交わる外部形状間が小半径）を有し、バリのない型押し工具が生産されることが確認されている。

【0165】

シリコンは、平らな（非円筒形）工具用に好ましく、集積回路産業においては一般的となっている技術を用いてエッチングし、ウェーハ表面に輪郭を形成することができる。そのような輪郭は、レリーフの表面より高い凸状か、またはウェーハ表面より低い凹状かのいずれであってもよい。凸状の輪郭は、柔らかい基板

【0169】

導電トレースを形成するための別の方法では、パッド印刷またはホットスタンピング法に共通する技法である、導電材料のフィルムを、例えば、連続したシートとして、または担体フィルム上に堆積させたコーティング層として形成する技法を使用する。導電材料のフィルムは、印刷ヘッドと基板500の間に配置される。印刷ヘッドを使用し、基板50上に導電トレース52のパターンが形成される。導電材料は、圧力および／または熱により導電性フィルムから基板50に転写される。この技法では、溝（例えば、基板上の印刷ヘッドのインパクトにより生じる凹部）が形成される場合がある。また、導電材料は、基板50の表面に実質的な凹部を形成することなく直接堆積される。

【0170】

他の実施形態では、導電トレース52は、ノンインパクト印刷技術により形成される。これらの方法においては、基板に溝を形成する必要はない。代わりに、導電トレースは、平面状の表面に直接形成できる。そのような技術としては、電子写真および磁力記録が挙げられる。これらの方法では、導電トレース52の像がドラム上に電氣的または磁氣的に形成される。像を電氣的に形成するために、レーザまたはLEDを使用するか、或いは、像を磁氣的に形成するために、磁気記録ヘッドを使用することができる。そして、トナー物質（例えば、導電性インクのような導電材料）が、像に対応するドラムの部分に吸引される。その後、トナー物質は、ドラムと基板の接触により、基板に塗布される。例えば、基板は、ドラム上を回転させてもよい。その後、トナー物質を乾燥させ、および／または、トナー物質中の結合剤を硬化させ、トナー物質を基板に付着させてもよい。

【0171】

別のノンインパクト印刷技術としては、基板上に、所望のパターンに導電材料の液滴を射出するものが挙げられる。この技術の例としては、インクジェット印刷およびピエゾジェット印刷が挙げられる。像がプリンタに送られた後、プリンタは、パターンに応じて導電材料（例えば、導電性インク）を射出する。プリンタは連続した流れの導電材料を供給するか、または所望のポイントで、個別の量の導電材料を射出してもよい。

【0172】

導電トレースを形成する、更に別の実施形態としては、粒子線写真法が挙げられる。この方法では、光重合の可能なアクリル樹脂（例えば、クビタル（Cubital）社のソリマー（Solimer）7501、バッドクロイツナハ（Bad Kreuznach）、ドイツ（Germany））のような可硬化性液体前駆物質を基板50の表面上に堆積させる。そして、導電トレース52のポジまたはネガの像を有するフォトマスクを使用して液体前駆物質を硬化させる。フォトマスクを通して光（例えば、可視または紫外光線）を向け、液体前駆物質を硬化し、フォトマスク上の像に従って基板上に固体層を形成する。硬化されていない液体前駆物質を除去することにより、固体層中に溝54が残る。その後、導電材料56でこれらの溝54を充填し、導電トレース52を形成することができる。

製造方法—乾燥および硬化

ウェブ202をコーティングブレード212およびローラ機構214で拭き終わると、ウェブ202は、乾燥室216を通して移動する。乾燥室216は、溝54内の前駆体導電物質に含まれている場合がある溶剤または分散剤を排除するか、または蒸発させるのに十分な熱を供給するのが好ましい。加熱後、導電材料は、溝54内に残分として残されるのが好ましい。場合によっては、乾燥室216は、導電材料と共に存在し得る任意の結合剤を硬化させるのに十分な温度にウェブ202を晒す。導電材料と共に分散した任意の結合剤を硬化させるためには、紫外線光も使用できることは言うまでもない。

製造方法—センサ化学物質堆積

ウェブ202は、加熱室216で加熱された後、センサ化学物質堆積ステーション/ゾーン218に導かれる。センサ化学物質付着ステーション/ゾーン218では、作用電極58上に感知層64を形成するように、センサ化学物質が溝54内の導電材料の一部の上に堆積、配置、または別の方法で配される。図15Cは、センサ化学物質をウェブ202上に堆積させた後、ウェブ202を切断した断面図である。図15Cに示されているように、センサ化学物質は、作用電極58に対応する導電材料上にのみ堆積させており、作用電極58は、図4Aに示し

ているような一実施形態においては、二つの外側溝54に形成される。従って、センサ化学物質が、作用電極58と、被覆されるべきでない電極との両方に塗布されないようにするため、比較的正確な塗布技法を使用するのが好ましい。場合によっては、感知層が対向電極60も被覆していても許容される。

【0173】

ウェブ202上にセンサ化学物質を塗布または堆積させるために様々な技法を使用できることは言うまでもない。本発明の特定の一実施形態においては、ウェブ202上に化学物質を堆積させ、感知層64を形成するためにピエゾジェット技術等が使用される。電磁弁は迅速に閉じることが可能であり、正確に制御された過圧条件下で液体が供給されると、コントロールされたサイズの液滴が弁から射出される。500ピコリットまでのレゾリューションが実現できる。従来のインクジェットプリンタも使用できる。

【0174】

ウェブ202へのセンサ化学物質の付着を増強するため、オプションとして、ウェブ202の表面を、センサ化学物質を塗布する前に、研磨またはプラズマ処理のような技術により粗化することができる。例えば、ウェブ202の表面を、例えば、コロナ放電により前処理することにより、ウェブ表面に遊離基が生成され、ウェブ202および作用電極58に対するセンサ化学物質の付着が増強される。

【0175】

センサ化学物質がウェブ202に塗布されると、ウェブ202は、別の加熱室220を通過して運搬されるのが好ましい。加熱室220は、堆積したセンサ化学物質から溶剤が放出されるのに十分な温度/加熱を提供するのが好ましい。加熱室220は、ポリマとレドックス媒体および/またはレドックス酵素との間の架橋反応のような、可能性のある重合反応を生じさせるのに十分な温度までウェブ202を加熱することもできる。

製造方法—膜層

基板ウェブ202は、加熱ステーション202を出ると、物質移動制限層74または生体親和性層75のような一以上の別個の膜を含むことのできる膜層を、

電極の少なくとも一部分に形成するように適合させた膜ウェブ222と位置合わせされる。膜層は、基板の一表面のみまたは二つ以上の表面に適用してもよい。特定の実施形態では、メチルエチルケトンやアセトンのような溶剤を、ウェブ202上に塗布、例えばスプレーして、ウェブ202を軟化させることができ、溶剤がウェブ202を膜ウェブ222に接着させる。ウェブ202を膜ウェブ222と接触させた後、溶剤を加熱することにより、二つのウェブ202および222は、ウェブ222が埋め込み用に適合させたセンサの部分を覆い保護するように、互いに接着させることができる。代わりに、二つのウェブ202および222は、音波またはレーザ溶接ステーションのような溶接ステーション224で接着または溶融させることもできる。その結果得られる基板ウェブ202と膜ウェブ222との組合せにより、保護膜74がポリマ基板50に選択的に溶融された積層構造となる。幾つかの実施形態では、個々の膜ウェブ222がウェブ202の二以上の表面に接着される。

【0176】

膜層は、個別にまたは組み合わせることにより多くの機能を果たす一以上の膜を含んでいてもよい。これらの機能としては、電極表面の保護、感知層における成分の浸出防止、分析物の物質移動制限、妨害物質の排除、酸素物質移動の低減または増強、および／または生体親和性が挙げられる。一実施形態では、生理的関連温度範囲（例えば、30℃～40℃）に渡ってサイズが顕著に変化することのない物質移動制限孔を有する膜が選択される。これにより、センサ出力の温度依存性を低下させることができる。

製造方法—切断

順序200における最終工程として、積層されたウェブ202および222は、図2に示されているようなセンサ42の設計形状が、連続したウェブ202および222から切り取られる、切断ステーション／ゾーン226に入る。例えば、切断ステーション226は、ダイスタンパ、型押し機、型押しローラ、レーザカッタまたは切断用、プレス用、または別の方法でセンサ42をウェブ202および222から取り出すための他のあらゆる機構を備えることができる。この切断工程により、個別のセンサ素子とするか、または、電子部品の表面実装または

パーケーシングのような二次作業のために、センサを部分的に切除し、ウェブ上に保持してもよい。巻き取りリール230は、センサ42がウェブから切断された後残ったウェブ材を集積する。

複数トレース／複数表面

図16は、図6～図8および図10～図11のセンサを製造するための、本発明の原理に従った典型的な装置300の概略図である。装置300は、一連のローラ305により、屈曲経路に沿って案内される連続したフィルムまたはウェブ302を利用する。ウェブ302の向き合った面に溝を設けるため、前記装置は、一連の型押し工程を用いている。例えば、装置300は、ウェブ302の第一の面に、作用および対向電極58、60用の溝をそれぞれ形成するように構成された第一の型押しローラ308と、ウェブ302の第二の対向面に、温度プローブ／センサ66および基準電極62用の溝を形成するように構成された第二の型押しローラ310と、二つの温度プローブリード68、70用の溝間に延びている温度依存要素72用の溝を形成するように構成された第三の型押しローラ312とを備えている。好ましい実施形態においては、向かい合っている型押しローラを使用し、単一工程で同時に両面を型押し加工する。

【0177】

前記装置の基本動作において、まずウェブ302がスプールまたはリール301から引き出され、そして加熱されるのが好ましい。次に、第一の型押しローラ308により、ウェブ302の第一の面に作用電極および対向電極58、60用の溝が形成される。第一の型押しローラ308は、図7に示されている溝構造に対応する構造を有する浮出部のパターンを有しているのが好ましいことは言うまでもない。その後、第一の溝充填ステーション314で、作用および対向電極58、60の溝を、流動可能な導電性カーボンインクのような、導電材料／前駆体導電物質で充填する。引き続き、第一のウェブ拭き取り機構316により、過剰導電材料／前駆体導電物質をウェブ302から拭き取る。

【0178】

作用および対向電極58、60用の溝が導電材料／前駆体導電物質で充填され、拭かれると、温度プローブリード68、70および基準電極62用の溝がウェブ

ブ302の反対側に形成されるように、第二の型押しローラ310により、ウェブ302の反対側の第二の面が型押し加工される。第二の型押しローラ310は、(温度依存要素72用の溝を除いて)図8に示されている溝構造に対応する構造を有する浮出部のパターンを有しているのが好ましいことは言うまでもない。型押しローラ310は、センサ42の所望のパッド49位置に、ウェブ302を貫通するパイアを形成するための突出部またはパーフォレーション部材を備え得ることは言うまでもない。

【0179】

ウェブ202に温度プローブリード68、70と基準電極72用の溝が形成された後、このような溝は、第二の溝充填ステーション318において、適切な導電材料/前駆体導電物質で充填され、拭い機構320で過剰導電材料/前駆体導電物質がウェブ302から拭い取られる。温度プローブリード68、70と基準電極62用の両方の溝の充填用に、一つの充填ステーション318が示されているが、充填ステーション318は、各溝を個別にまたは別々に充填するための複数の別個の充填工程を有していてもよいことは言うまでもない。

【0180】

温度プローブリード68、70と基準電極62用の溝が導電材料/前駆体導電物質で充填され、拭われると、温度プローブ66の温度依存要素72用の溝が、第三の型押しローラ312で温度プローブリード68、70用の溝間に形成される。引き続き、溝充填ステーション322で、温度依存要素72用の溝が適切な材料で充填され、拭い機構324により過剰材料がウェブ302から拭い取られる。

【0181】

ウェブ302の両面が適切な導電および/または抵抗材料で充填されると、センサ化学物質適用ステーション326において、センサ化学物質が作用電極58に適用される。センサ化学物質は、様々な技法によりセンサ化学物質適用ステーション326において適用され得る。典型的な技法としては、ピエゾジェット印刷、インクジェット印刷、スプレー、電極上へのセンサ化学物質の流展、電極上への化学物質のコーティング、または、化学物質の比較的正確な位置への適用に

適した他のあらゆる技法が挙げられる。図7に示されているように、必要とされる印刷精度を下げるため、作用電極58は、場合によって、対向電極60の端部に対して互い違いに配列された端部を有する。このような構造は、センサ化学物質が、誤って対向電極に適用されないようにする上で役立つ。

【0182】

前記方法における次の工程として、作用および対向電極58および60の少なくとも一部が保護膜ウェブ328で被覆されるように、膜328を基板ウェブ302と接触させる。膜接着ステーション330で、溶剤接着、接着剤接着、レーザー接着、レーザー溶接、および／または音波溶接のような技法により、保護膜328と基板ウェブ302とを互いに接着または溶融させる。溶剤接着の場合、溶剤は、保護膜を基板ウェブ接触させる前に適用される。オプションとして、第二の膜を基板ウェブの反対側の面に積層して基準電極と温度プローブを保護してもよい。膜接着ステーション330を出る、こうして得られた積層構造体は、切断ステーション332に運搬される。切断ステーション332では、センサ42'の個々の分離された設計形状が、連続したウェブ302から、切断、プレス、打抜き、または別の方法で分離される。特定の用途では、センサが二次作業のためにウェブ上に保持されるように、ウェブ302から個々のセンサ設計形状を部分的にのみ切断するのが望ましい場合もある。残っているウェブ材は、巻き取りリール334により巻き取られる。

【0183】

図16に図解されている特定の操作順序は、全くの典型例であり、本発明に係る原理から逸脱することなく、工程数や工程順序を変化させ得ることは言うまでもない。更に、図16には示されていないが、様々な加熱またはエネルギー分散ステーションを、ウェブの経路に沿った位置に配置し、型押しの前に基板ウェブ302を可塑化すること、センサの溝内に堆積させた導電材料に含有されている結合剤を硬化すること、および溶剤または分散剤を蒸発させることといった目的のために、ウェブ302を加熱することができる。更に、図12および図16はそれぞれ連続ウェブ処理に関するものであるが、本発明は連続ウェブ処理に限定されるものでないことは言うまでもない。例えば、本明細書において開示されて

いる様々な処理工程は、ウェブから完全に独立した、分離されたまたは個別のセンサに対して行うことができる。連続したウェブに対する代替として、枚葉給紙供給方法を採用してもよい。更に、本発明に係る特定の実施形態では、ウェブは、実質的に一定速度で様々な処理工程を通して連続的に移動させることができるが、他の実施形態では、ウェブを断続的にストップおよびスタートさせたり、またはウェブの速度を変化させることもできる。

【0184】

センサの製造に関する本発明の方法は、迅速且つ効率的である。本発明の方法では、1時間につきおよそ5000の導電トレースを製造することができる。一つのバッチ内におけるセンサのばらつきは、バッチ間におけるばらつきよりも少ないであろう。よって、大量バッチでセンサを製造するのが望ましい。例えば、一バッチにつき100センサ以上または1000センサ以上製造できる。

【0185】

センサに、処理中、コード、例えば、バッチコードを付与してもよい。そのコードは、例えば、基板上にコードを印刷することにより、センサに付されてもよい。センサコードは、バッチナンバー、センサに適用された化学薬品の種類および量、および／または校正データのような情報を含むことができる。

【0186】

本発明は、上述の具体例に限定されるものとみなされるべきではなく、むしろ、添付のクレームに適切に記載された発明の全態様をカバーするものと理解されるべきである。様々な改良体、同等の方法、また、本発明を適用できる多くの構造は、当明細書を見れば、本発明に関連する技術分野の当業者にとっては既に明白であろう。クレームはそのような改良体および装置をカバーすることを意図したものである。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明に係る分析物センサを用いた分析物モニタの一実施形態のブロック図。

【図2】 本発明に係る分析物センサの一実施形態の上面図。

【図3】 図3Aは、図2の分析物センサの断面図。図3Bは、本発明に係る

分析物センサの別の実施形態の断面図。

【図4】 図4Aは、本発明に係る分析物センサの更に別の実施形態の断面図。
図4Bは、本発明に係る分析物センサの第4の実施形態の断面図。

【図5】 図2の分析物センサの先端部の拡大上面図。

【図6】 本発明に係る分析物センサの第5の実施形態の断面図。

【図7】 図6の分析物センサの先端部の拡大上面図。

【図8】 図6の分析物センサの先端部の拡大底面図。

【図9】 図2の分析物センサの側面図。

【図10】 図6の分析物センサの上面図。

【図11】 図6の分析物センサの底面図。

【図12】 図2のセンサの典型的な製造方法または装置の概略図。

【図13】 図12の装置での使用に適した典型的な型押しローラの斜視図。

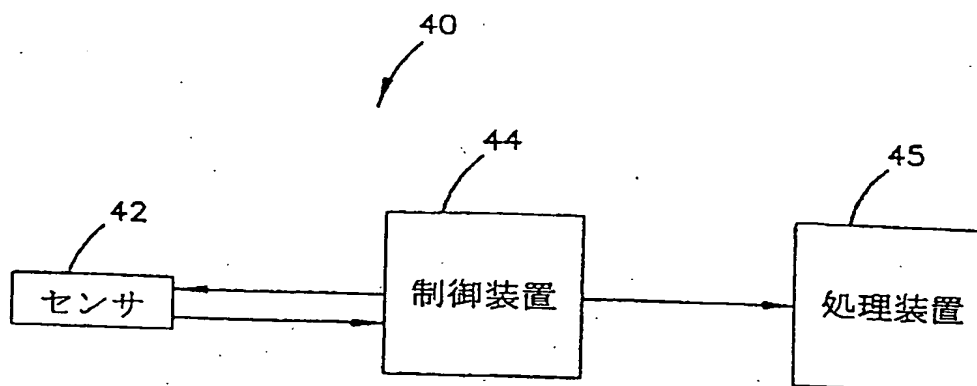
【図14】 別の型押しローラの斜視図。

【図15】 図15Aは、図12の切断線15a-15aについての断面図。
図15Bは、図12の切断線15b-15bについての断面図。図15Cは、図12の切断線15c-15cについての断面図。図15Dは、図12の切断線15d-15dについての断面図。

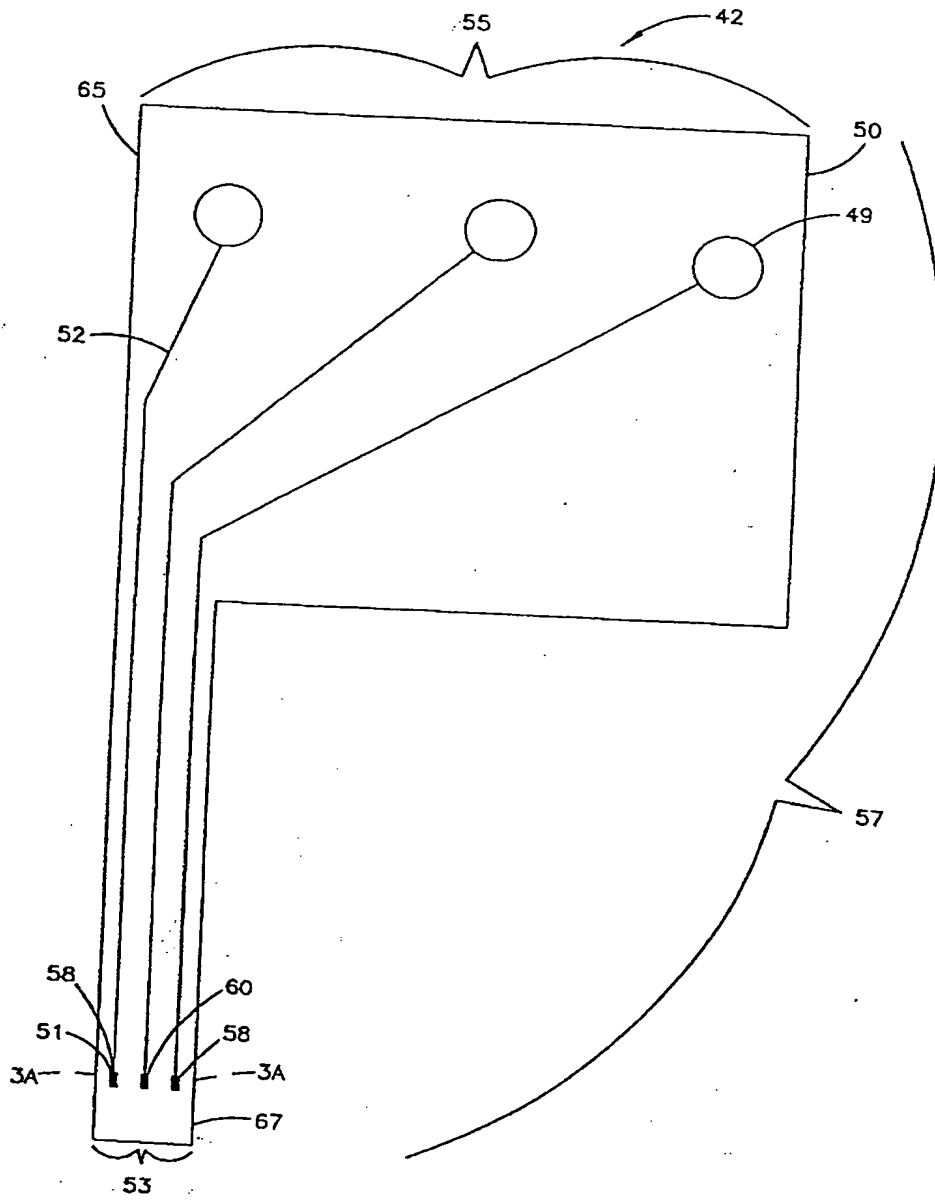
【図16】 図10および図11のセンサを作製するための本発明の原理に従った装置の図解。

【図17】 本発明に係る分析物センサの別の実施形態の平面図。

【図1】



【図2】



【図3】

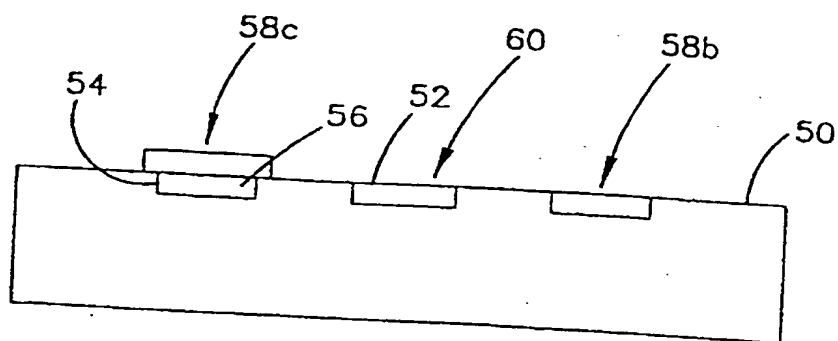


図3A

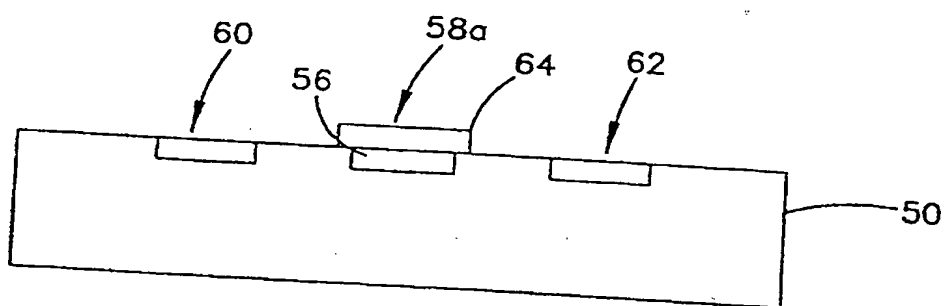


図3B

【図4】

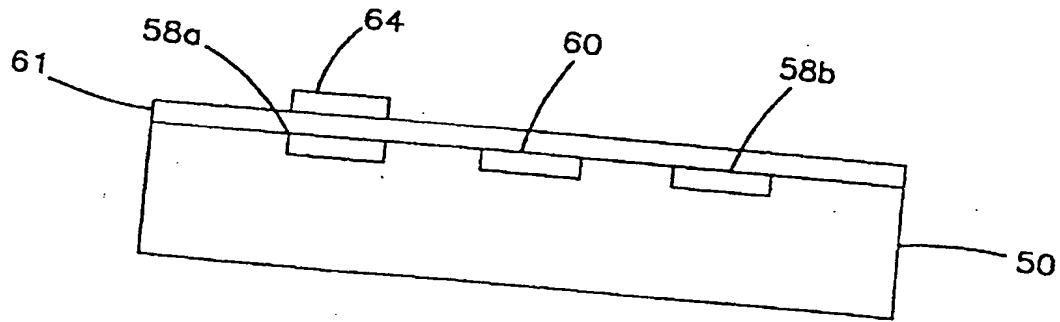


図4A

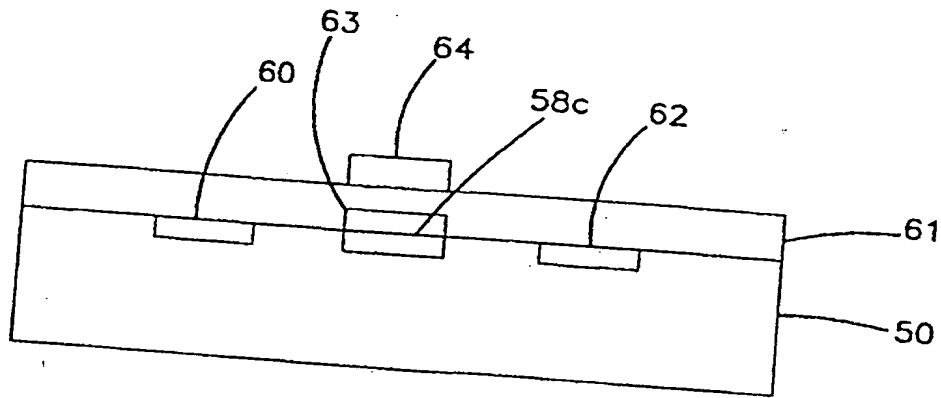
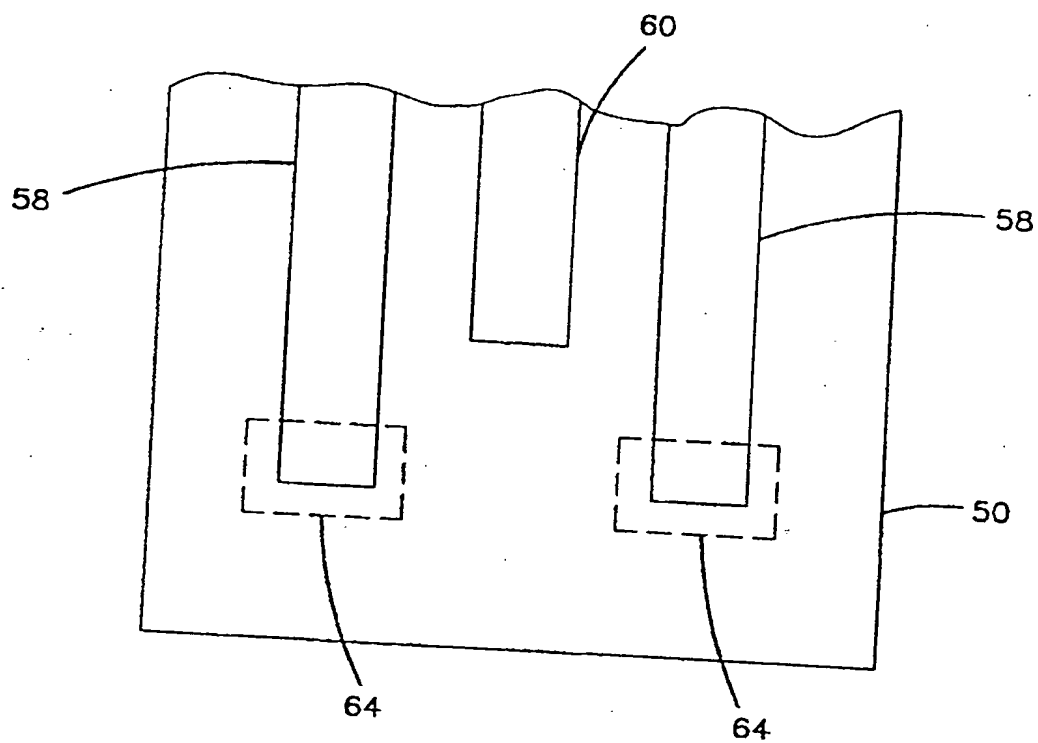
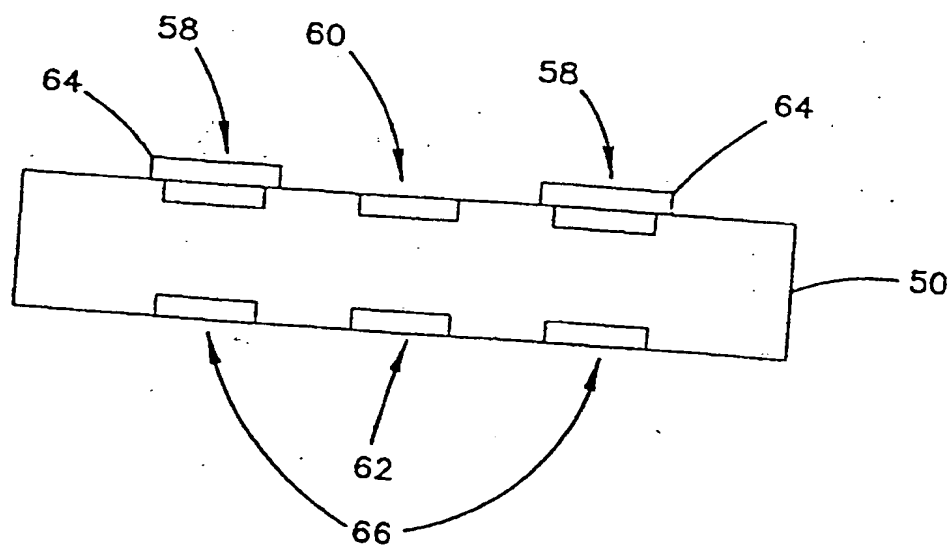


図4B

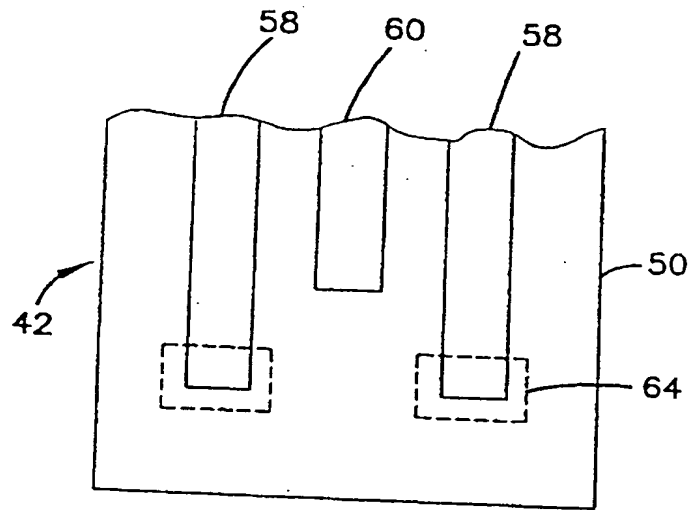
【図5】



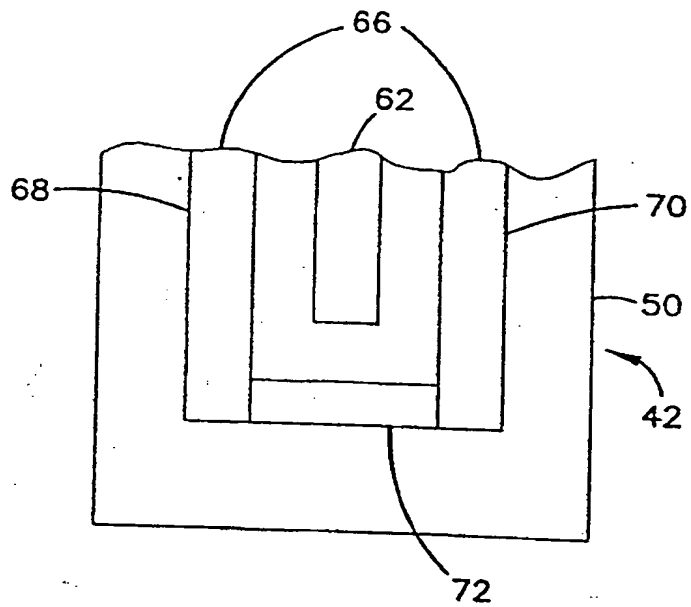
【図6】



【図7】

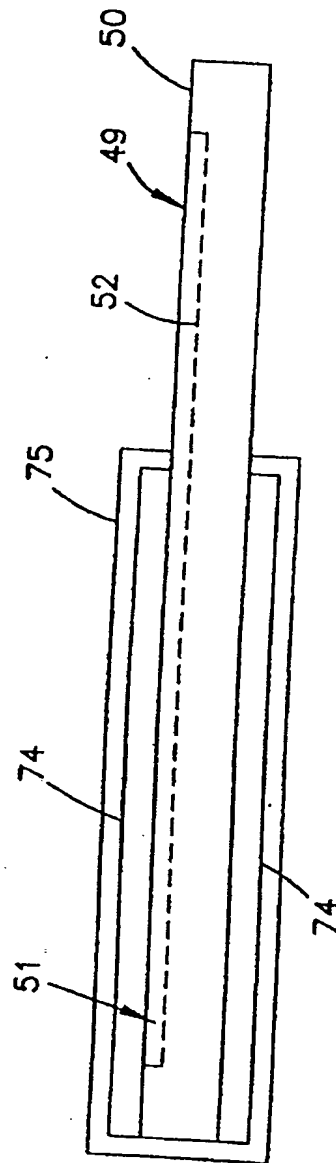


【図8】

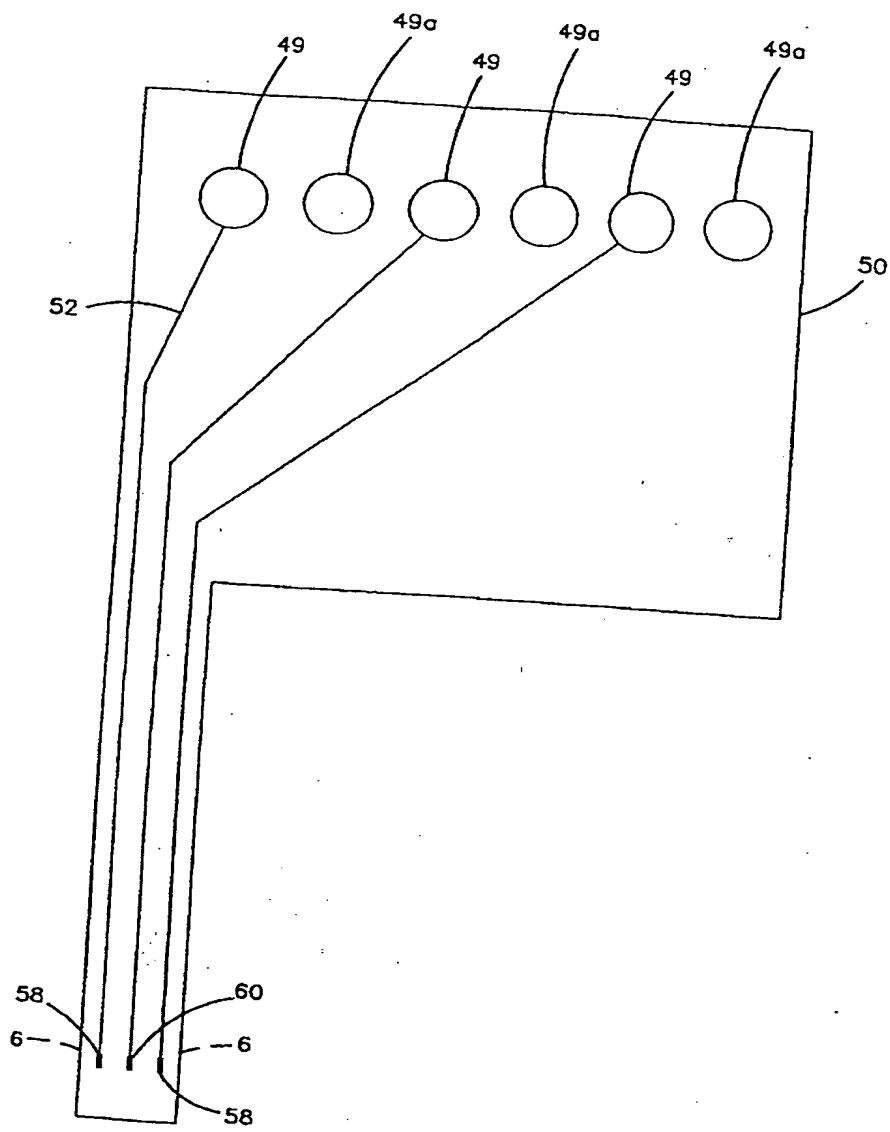


(77)

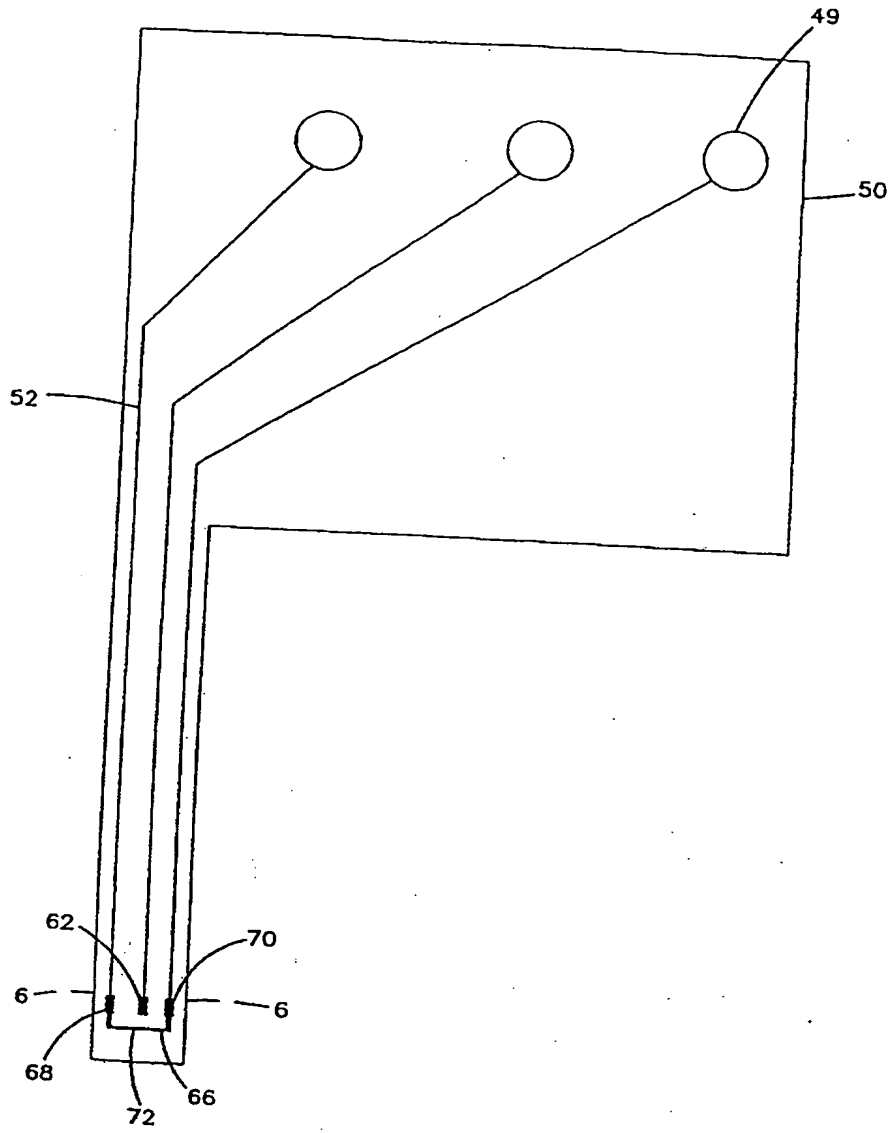
【図9】



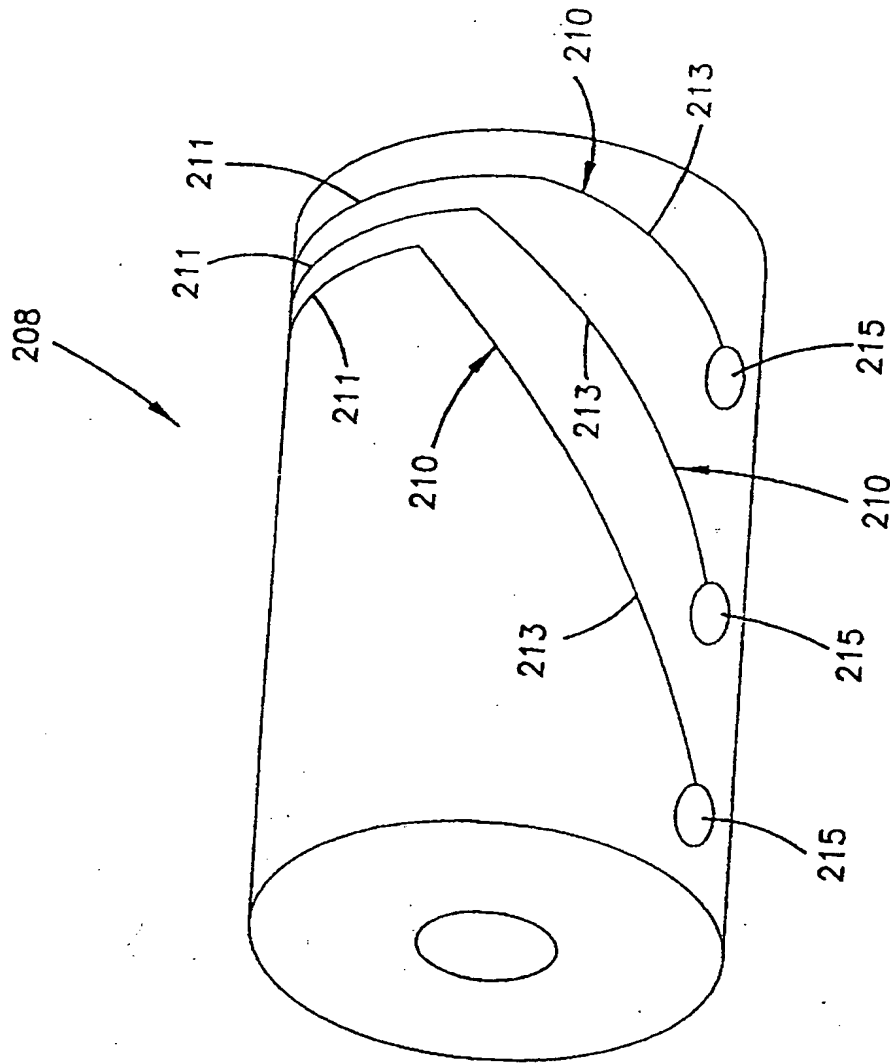
【図10】



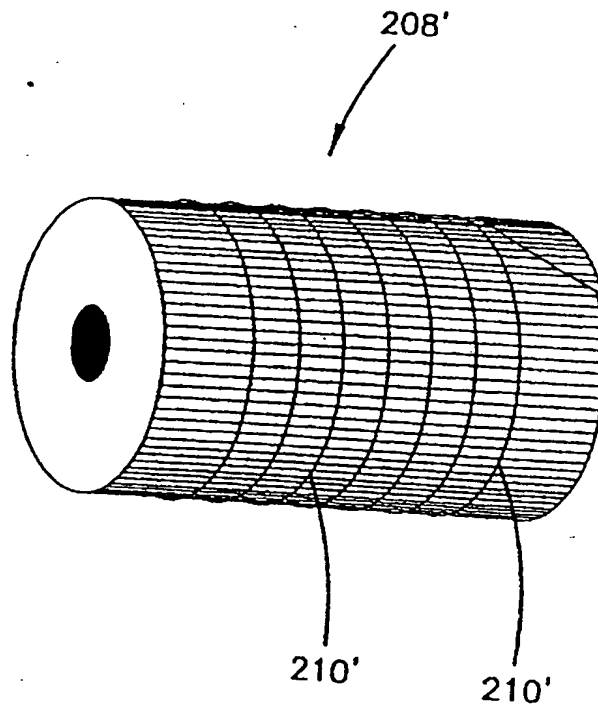
【図11】



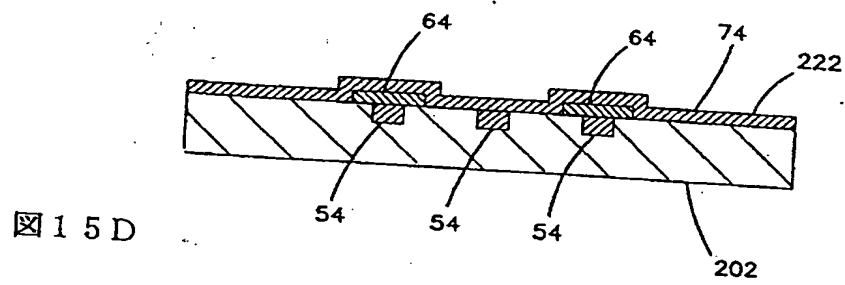
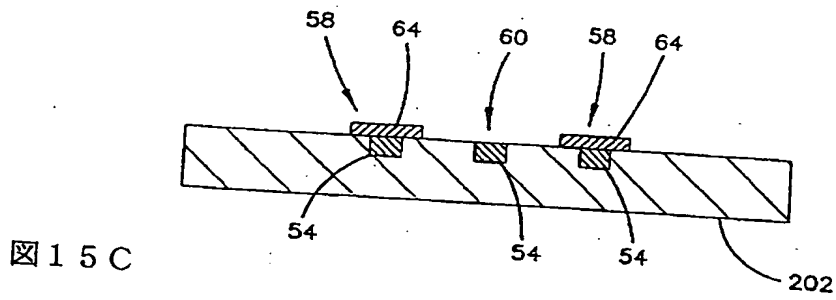
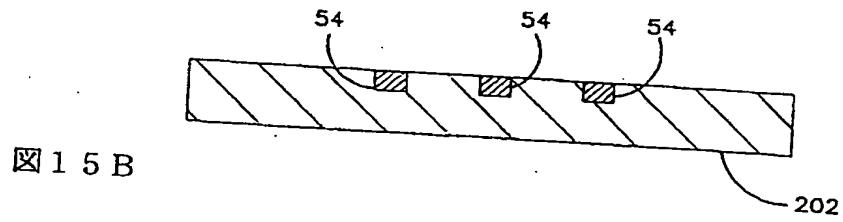
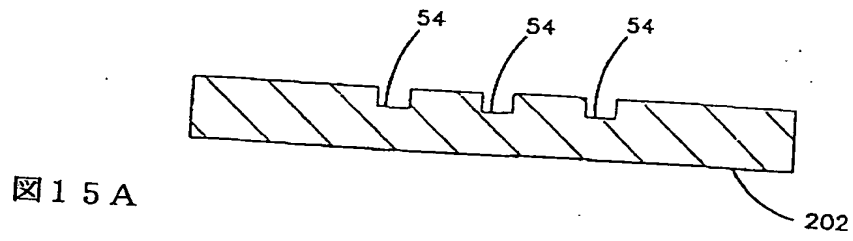
【図13】



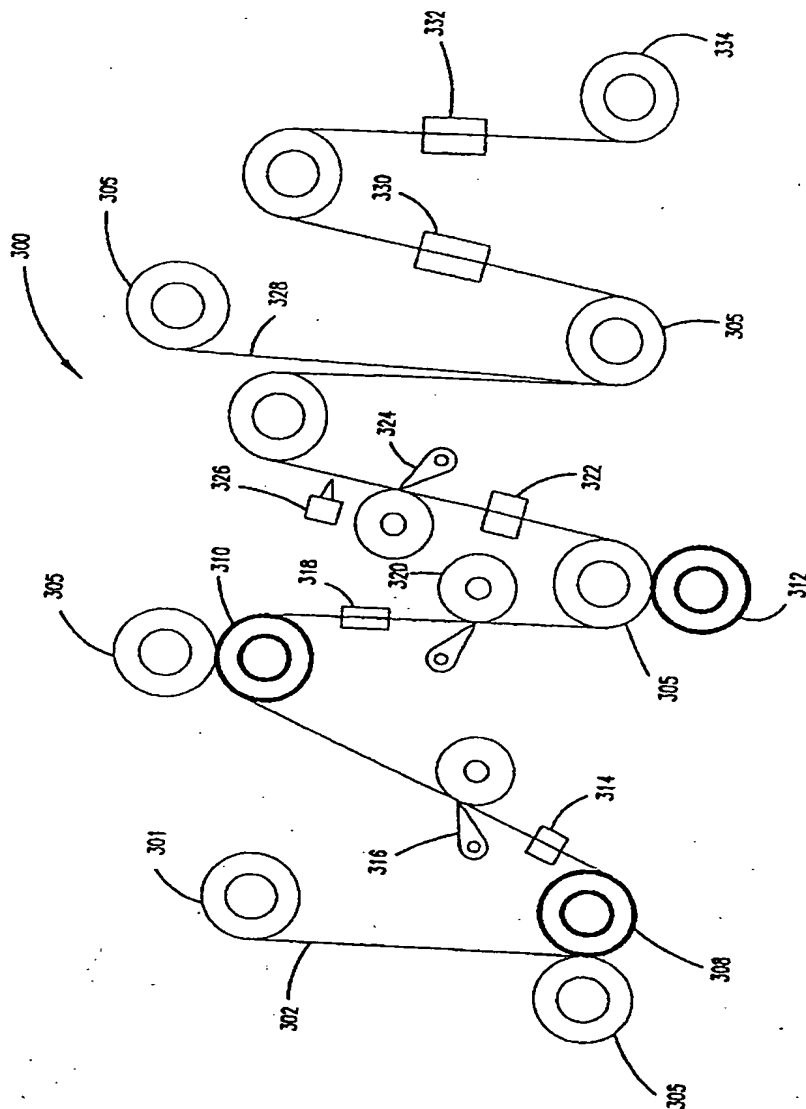
【図14】



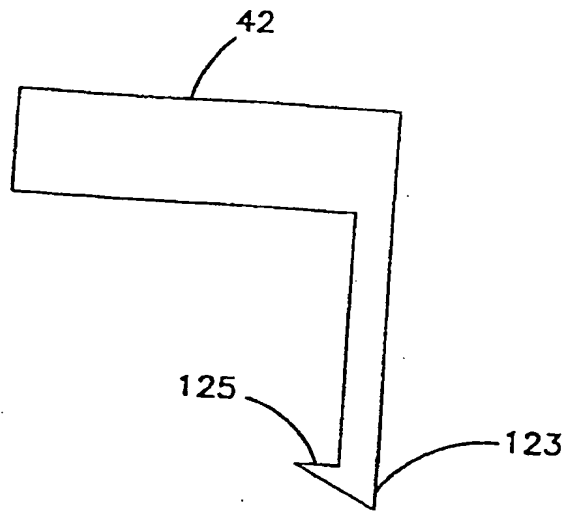
【図15】



【図16】



【図17】



【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成12年4月27日(2000.4.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 柔軟性を有する平面基板の一以上の表面に導電材料を配する工程と、センサを前記基板の残りの部分から分離して、生体内での使用を容易にするように幅が約500 μ m～約2500 μ mの範囲内である前記センサを提供する工程とを有し、前記センサは、前記基板の一部を有し、その上に作用電極と対向電極とを形成する二つ以上の電極の内の少なくとも二つが配されている生体内用に適合させた柔軟性を有する平面電気化学センサの製造方法。

【請求項2】 前記基板が枚葉給紙方法で供給される請求項1に記載の方法。

【請求項3】 前記基板が、連続したウェブとして供給される請求項1に記載の方法。

【請求項4】 前記ウェブから前記センサを切り離すことにより、前記センサを取り出す工程を更に含む請求項3に記載の方法。

【請求項5】 前記ウェブから前記センサを押圧することにより、前記センサを取り出す工程を更に含む請求項3に記載の方法。

【請求項6】 前記基板が非導電性プラスチックまたはポリマ材料を含む請求項1に記載の方法。

【請求項7】 前記基板がポリカーボネート、ポリエステル、または、そのコポリマーを含む請求項1に記載の方法。

【請求項8】 前記基板がグリコール修飾(glycol-modified)ポリエチレンテレフタレートを含む請求項1に記載の方法。

【請求項9】 前記基板に、前記センサの設計形状と一致するパーフォレーションを形成する工程を更に含む請求項1に記載の方法。

【請求項10】 前記の導電材料を配することが、導電材料を含有する液体を前記基板に塗布することを含む請求項1に記載の方法。

【請求項11】 前記基板の表面から過剰液体を拭い取る工程を更に含む請求項10に記載の方法。

【請求項12】 前記拭い取りがコーティングブレードを用いて拭い取ることを含む請求項11に記載の方法。

【請求項13】 前記の導電材料を配することが、溶剤に溶解または分散剤に分散させた前記導電材料を前記基板に塗布することと、前記塗布された導電材料から前記溶剤または分散剤を除去し、前記基板上に導電トレースを形成することを含む請求項1に記載の方法。

【請求項14】 前記導電材料の少なくとも一部に浸出不可感知層を配し一以上の作用電極を形成する工程を更に含む請求項1に記載の方法。

【請求項15】 前記感知層の中または上に配される電子移動剤を供給する工程を更に含む請求項14に記載の方法。

【請求項16】 前記の感知層を配することが、射出された液滴による方法を用いて前記導電材料に前記感知層を塗布することを含む請求項14に記載の方法。

【請求項17】 前記の感知層を配することが、ピエゾジェット印刷法により前記導電材料に前記感知層を塗布することを含む請求項14に記載の方法。

【請求項18】 前記導電材料が炭素または金属を含む請求項1に記載の方法。

【請求項19】 前記導電材料が、導電性インクまたはペーストとして前記基板上に配される請求項1に記載の方法。

【請求項20】 前記導電材料が、金、銀、または銅を含む請求項1に記載の方法。

【請求項21】 前記導電材料が結合剤を含み、前記方法が更に前記前記結合剤を硬化させる工程を含む請求項1に記載の方法。

【請求項22】 前記導電材料を、液体前駆物質として塗布する請求項1に記載の方法。

【請求項23】 前記導電材料を、前記液体前駆物質を複数回適用することにより塗布する請求項22に記載の方法。

【請求項24】 前記二以上の電極上に膜層を適用する工程を更に含む請求項1に記載の方法。

【請求項25】 前記膜層が、物質移動制限層を含む請求項24に記載の方法。

【請求項26】 前記膜層が、妨害物質排除層を含む請求項24に記載の方法。

【請求項27】 前記膜層が、生体親和性層を含む請求項24に記載の方法。

【請求項28】 前記膜層が、前記作用電極への酸素の移動を制限する請求項24に記載の方法。

【請求項29】 前記の膜層の適用が、前記基板の表面に膜ウェブとして微細孔膜を適用することを含む請求項24に記載の方法。

【請求項30】 前記の膜層の適用が、前記基板の少なくとも二つの表面上に膜層を適用することを含む請求項24に記載の方法。

【請求項31】 前記二以上の電極のそれぞれの一端に、一以上のコンタクトパッドを形成する拡張部を形成する工程を更に含む請求項1に記載の方法。

【請求項32】 前記二以上の電極を前記基板の二つの表面に形成する場合、一以上の前記拡張部にバイアを形成し、前記基板の一表面に前記一以上のコンタクトパッドを形成する請求項31に記載の方法。

【請求項33】 前記の導電材料を配することにより、幅 $250\mu\text{m}$ 以下の導電トレースが形成される請求項1に記載の方法。

【請求項34】 前記の導電材料を配することにより、幅 $100\mu\text{m}$ 以下の導電トレースが形成される請求項33に記載の方法。

【請求項35】 前記の導電材料を配することにより、幅 $50\mu\text{m}$ 以下の導電トレースが形成される請求項34に記載の方法。

【請求項36】 前記基板の厚みが、 $50\sim 500\mu\text{m}$ の範囲内である請求項1に記載の方法。

【請求項37】 前記基板の厚みが、 $100\sim 300\mu\text{m}$ の範囲内である請求

項36に記載の方法。

【請求項38】 前記センサが、電気化学センサを含む請求項1に記載の方法。

【請求項39】 前記センサが、酸素センサを含む請求項1に記載の方法。

【請求項40】 前記二以上の電極の内少なくとも一つが、温度センサを含む請求項1に記載の方法。

【請求項41】 前記センサを皮下用に適合させる請求項1に記載の方法。

【請求項42】 前記の導電材料を配することが、前記基板の表面上に複数の電極を形成することを含む請求項1に記載の方法。

【請求項43】 前記複数の電極が前記基板の一表面上に形成される請求項42に記載の方法。

【請求項44】 前記複数の電極が前記基板の二つの表面上に形成される請求項42に記載の方法。

【請求項45】 前記の導電材料を配することにより、前記基板上に、1トレースあたりおよそ150~700 μ mという導電トレースの密度が形成される請求項1に記載の方法。

【請求項46】 前記密度が、一つのトレースあたり約667 μ m以下である請求項45に記載の方法。

【請求項47】 前記密度が、一つのトレースあたり約333 μ m以下である請求項45に記載の方法。

【請求項48】 前記密度が、一つのトレースあたり約167 μ m以下である請求項45に記載の方法。

【請求項49】 前記の一以上の電極の形成が、複数の導電トレースを、導電トレース間に150 μ m以下の間隔をとって前記基板上に形成することを含む請求項1に記載の方法。

【請求項50】 前記導電トレース間の間隔が、50 μ m以下である請求項49に記載の方法。

【請求項51】 前記基板の表面に膜層を接着し前記二以上の電極のうち少なくとも一つを被覆する工程を更に含む請求項1に記載の方法。

【請求項52】 前記接着が溶剤を用いた接着、接着剤を用いた接着、レーザを用いた接着、レーザ溶接、または音波溶接によるものである請求項51に記載の方法。

【請求項53】 前記接着が溶剤を用いた接着である請求項52に記載の方法。

【請求項54】 前記基板が柔軟性を有する請求項1に記載の方法。

【請求項55】 前記センサが、少なくとも100センサを1バッチとして形成される請求項1に記載の方法。

【請求項56】 前記センサが、少なくとも1000センサを1バッチとして形成される請求項55に記載の方法。

【請求項57】 前記センサにコードを付与することを更に含む請求項1に記載の方法。

【請求項58】 前記センサへの前記のコードの付与が、前記センサ上に前記コードを印刷することを含む請求項57に記載の方法。

【請求項59】 前記導電材料を配することが、前記導電材料を浸出不可能な状態で設けることを含む請求項1に記載の方法。

【請求項60】 更に、前記基板上に膜層を配し、前記センサの温度依存性を低下させることを含む請求項1に記載の方法。

【請求項61】 前記基板上に、抗凝固剤を施すことを更に含む請求項1に記載の方法。

【請求項62】 更に、動物に埋め込まれる前記基板の一部に生体親和性ヒドロゲルを施すことを含む請求項1に記載の方法。

【請求項63】 前記の導電材料を配することが、1時間につきおよそ5000電極の割合で行われる請求項1に記載の方法。

【請求項64】 分析物の反応に触媒作用を及ぼすため、触媒が前記導電材料中に配されている請求項1に記載の方法。

【請求項65】 前記作用電極に作動可能に接続して前記基板上にコンタクトパッドを配することを更に含み、前記コンタクトパッドの腐食を減少させるため、前記コンタクトパッドが非金属材料を含む請求項1に記載の方法。

【請求項66】 分析物の閾値が限度を超えた場合、前記センサの使用者にショックを与えるために、前記導電材料から二以上の導電トレースを形成することを更に含む請求項1に記載の方法。

【請求項67】 基板を供給する工程と、前記基板の一以上の表面に一以上の溝を形成する工程と、前記一以上の溝に導電材料を配し一以上の電極を形成することによりセンサを製造する工程とを含むセンサ製造方法。

【請求項68】 前記の一以上の溝の形成が、前記基板に前記一以上の溝を機械的にプレスすることを含む請求項67に記載の方法。

【請求項69】 前記の一以上の溝の形成が、型押し工具を用いて前記基板に前記一以上の溝を機械的にプレスすることを含む請求項67に記載の方法。

【請求項70】 前記型押し工具が型押しスタンプを含む請求項69に記載の方法。

【請求項71】 前記型押し工具が、エッチング処理を施したシリコン、鋼鉄、サファイア、エポキシ材、またはセラミックから形成される請求項69に記載の方法。

【請求項72】 前記の一以上の溝の形成が、溝パターンを形成することを含み、前記型押し工具が、前記基板に前記溝パターンをプレスするために使用される浮出部パターンを有する請求項69に記載の方法。

【請求項73】 機械的にプレスする前に、前記基板または前記型押し工具を加熱する工程を更に含む請求項69に記載の方法。

【請求項74】 前記の一以上の溝の形成が、前記基板に前記一以上の溝をレーザー切削することを含む請求項67に記載の方法。

【請求項75】 前記の一以上の溝の形成が、一以上の溝を前記基板の一表面に形成することを含む請求項67に記載の方法。

【請求項76】 前記の一以上の溝の形成が、一以上の溝を前記基板の二つの表面のそれぞれに形成することを含む請求項67に記載の方法。

【請求項77】 前記の一以上の溝に導電材料を配することが、拭き取り法、スプレー法、コーティング法、フラッディング法、含浸ローラーを用いた塗布法、またはポンピング法により、導電材料を含有する液体で前記溝を充填すること

を含む請求項67に記載の方法。

【請求項78】 前記一以上の溝の深さが75 μm 以下である請求項67に記載の方法。

【請求項79】 前記一以上の溝の深さが50 μm 以下である請求項78に記載の方法。

【請求項80】 前記一以上の溝の深さが25 μm 以下である請求項79に記載の方法。

【請求項81】 導電材料が内部に配された少なくとも一つの溝が前記基板の二面のそれぞれに形成され、且つ、各溝に対して導電材料でコンタクトパッドを形成することを更に含む請求項67に記載の方法。

【請求項82】 各溝に対するコンタクトパッドの形成が、各溝に対して導電材料で前記基板の第一の面にコンタクトパッドを形成することと、前記基板の第二の面の各溝と、対応するコンタクトパッドとの間にバイアを形成することとを含み、前記バイアが、導電材料を含み、前記溝および前記対応するコンタクトパッドの前記導電材料に電気的に結合する請求項81に記載の方法。

【請求項83】 前記の一以上の溝を形成する工程が、前記基板に第一および第二の溝を形成することを含み、前記の導電材料を配する工程が、前記溝内に導電材料を配することを含み、前記第一の溝に位置する作用電極と、前記第二の溝に位置する対向電極とを形成し、前記方法が、前記作用電極上に感知層を設け電気化学センサを製造することを更に含む請求項67に記載の方法。

【請求項84】 更に前記第一の溝の一端に第一コンタクトパッド用凹部と、前記第二の溝の一端に第二コンタクトパッド用凹部とを形成する工程と、前記第一および第二コンタクトパッド用凹部を導電材料で充填する工程とを含む請求項83に記載の方法。

【請求項85】 基板を供給することと、導電トレースの像の形で導電材料を前記基板上に転写することにより前記基板の表面に作用電極を形成することとを含むセンサ製造方法。

【請求項86】 作用電極の形成が、ドラム表面への前記導電材料の選択的な電気的吸引により、前記導電トレースの像を前記ドラム上に形成することと、

前記ドラムの表面と前記基板とを接触させ、前記基板上に前記導電トレースを残すこととを含む請求項85に記載の方法。

【請求項87】 作用電極の形成が、ドラムの表面への前記導電材料の選択的な磁気吸引により、前記導電トレースの像を前記ドラム上に形成することと、前記ドラムの表面と前記基板とを接触させ、前記基板上に前記導電トレースを残すこととを含む請求項85に記載の方法。

【請求項88】 作用電極の形成が、印刷ヘッドを設けることと、前記印刷ヘッドと前記基板との間に導電材料を有するシートを挿入することと、前記導電トレースの像に従って、前記基板に対して前記印刷ヘッドとシートを選択的に押圧し、前記シート上に配された前記導電材料を前記基板上に転写することとを含む請求項85に記載の方法。

【請求項89】 作用電極の形成が、硬化性コーティングを前記基板上に配することと、前記硬化性コーティングをパターニングして前記基板上に溝を形成することと、前記導電材料を前記基板の前記溝内に配することとを含む請求項85に記載の方法。

【請求項90】 作用電極の形成が、前記導電トレースの像に従って前記基板上に導電材料を射出することを含む請求項85に記載の方法。

【請求項91】 作用電極の形成が、前記基板の二つの表面のそれぞれに少なくとも一つの導電トレースを形成することを含み、前記導電トレースの一つが前記作用電極を形成する請求項85に記載の方法。

【請求項92】 作用電極の形成が、基板の表面に複数の導電トレースを形成することを含み、前記導電トレースの一つが作用電極を形成する請求項85に記載の方法。

【請求項93】 前記の作用電極を形成する工程が、作用電極を電子写真、磁力記録または粒子線写真印刷により形成することを含む請求項85に記載の方法。

【請求項94】 前記の作用電極を形成する工程が、導電材料を含むフィルムまたはシートを供給すること、前記導電材料を前記フィルムまたはシートから前記基板に転写して一以上の電極を形成することによりセンサを製造することとを

含む請求項85に記載の方法。

【請求項95】 柔軟性を有する平面基板の第一の面に導電材料を配し、前記第一の面に一以上の電極を形成する工程と、前記柔軟性を有する平面基板の第二の面に導電材料を配し、前記第二の面に一以上の電極を形成する工程と、生体内用に適合させたセンサを前記基板から分離する工程とを有し、前記センサは前記基板の前記第一の面上の電極のうちの少なくとも一つと、前記基板の第二の面上の電極のうちの少なくとも一つとを有する生体内用に適合させた柔軟性を有する平面センサの製造方法。

【請求項96】 体液中の分析物濃度を測定するための複数の皮下埋め込み可能電気化学センサの製造方法であって、

(a) 柔軟性ポリマー基板上に、少なくとも一部が複数の作用電極を形成する、複数の導電トレースを形成する工程と、

(b) 前記複数の作用電極のそれぞれに対して、前記作用電極に電氣的に結合されるコンタクトパッドを形成する工程と、

(c) 前記作用電極のそれぞれの近傍に分析物反応性酵素を配する工程と、

(d) 各作用電極上と、関連する前記分析物反応性酵素上とに物質移動制限層を形成する工程と、

(e) 前記柔軟性ポリマー基板を、それぞれが、少なくとも一つの作用電極と、分析物反応性酵素と、物質移動制限層とを含む、複数の個々の皮下埋め込み可能電気化学センサに分離する工程

とを含む複数の皮下埋め込み可能電気化学センサの製造方法。

【請求項97】 前記の複数の導電トレースを形成する工程が、37℃の温度で、三日間、実質的に浸出不可能である導電材料を有する複数の導電トレースを形成することを含む請求項96に記載の方法。

【請求項98】 前記の分離する工程が、前記柔軟性ポリマー基板を複数の個々のセンサに分離することを含み、個々のセンサのそれぞれが、皮下埋め込み可能な幅狭領域と、幅広領域とを有し、前記コンタクトパッドが前記幅広領域に配される請求項96に記載の方法。

【請求項99】 前記の分離する工程が、前記柔軟性ポリマー基板を複数の個

々のセンサに分離することを含み、個々のセンサそれぞれが、皮下埋め込み可能な幅狭領域と、幅広領域とを有し、前記コンタクトパッドが前記幅広領域に配され、前記幅狭領域の幅が2 mm以下である請求項96に記載の方法。

【請求項100】 前記の物質移動制限層を形成する工程が、各作用電極上に、作用電極への分析物の流れを減少させる物質移動制限層を配することを含む請求項96に記載の方法。

【請求項101】 前記の複数の導電トレースを形成する工程が、前記柔軟性ポリマー基板上に複数の導電トレースを印刷することを含む請求項96に記載の方法。

【請求項102】 更に、前記柔軟性ポリマー基板上に複数の対向電極を形成することを含む請求項96に記載の方法。

【請求項103】 前記の分離する工程が、前記柔軟性ポリマー基板を複数の個々の皮下埋め込み可能な電気化学センサに分離することを含み、各センサが少なくとも一つの対向電極を有する請求項102に記載の方法。

【請求項104】 前記の複数の対向電極を形成する工程が、前記柔軟性ポリマー基板の、前記作用電極と同じ表面上に前記複数の対向電極を形成することを含む請求項102に記載の方法。

【請求項105】 前記の複数の対向電極を形成する工程が、前記柔軟性ポリマー基板の、前記作用電極が形成される面と反対の面に前記複数の対向電極を形成することを含む請求項102に記載の方法。

【請求項106】 更に、前記柔軟性ポリマー基板上に複数の基準電極を形成することを含む請求項96に記載の方法。

【請求項107】 前記の分離する工程が、前記柔軟性ポリマー基板を、複数の個々の皮下埋め込み可能な電気化学センサに分離することを含み、各センサが少なくとも一つの基準電極を含む請求項106に記載の方法。

【請求項108】 前記の複数の基準電極を形成する工程が、前記柔軟性ポリマー基板の、前記作用電極と同じ表面上に前記複数の基準電極を形成することを含む請求項106に記載の方法。

【請求項109】 前記の複数の基準電極を形成する工程が、前記柔軟性ポリ

マー基板の、前記作用電極が形成される面と反対の面に前記複数の基準電極を形成することを含む請求項106に記載の方法。

【請求項110】 前記の分離する工程が、前記柔軟性ポリマー基板を、複数の個々の皮下埋め込み可能な電気化学センサに分離することを含み、各センサが少なくとも二つの作用電極を含む請求項96に記載の方法。

【請求項111】 前記の複数の導電トレースを形成する工程が、厚さが50～500マイクロメートルの範囲内にある柔軟性ポリマー基板上に複数の導電トレースを形成することを含む請求項96に記載の方法。

【請求項112】 前記の複数の導電トレースを形成する工程が、柔軟性ポリマー基板上に複数の導電トレースを形成することを含み、前記導電トレースの幅が、250マイクロメートル以下である請求項96に記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/US 99/03781	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 G01N27/327 C12Q1/00 G01N33/543	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C12Q G01N	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.
A	WO 90 05910 A (I STAT CORP) 31 May 1990 (1990-05-31) the whole document 1-3,86, 88,96,97
A	EP 0 193 676 A (GOULD INC) 10 September 1986 (1986-09-10) examples 1-3,86, 88,96,97
A	US 3 911 901 A (NIEDRACH LEONARD W ET AL) 14 October 1975 (1975-10-14) the whole document 1-3,86, 88,96,97
A	US 4 534 356 A (PAPADAKIS NICHOLAS) 13 August 1985 (1985-08-13) examples 1-3,86, 88,96,97
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.	
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.	
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 22 July 1999	Date of mailing of the international search report 02/08/1999
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 spord, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Moreno, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 99/03781

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9005910 A	31-05-1990	CA 2002848 A	14-05-1990
		CA 2221178 A	14-05-1990
		EP 0442969 A	28-08-1991
		JP 4503249 T	11-06-1992
		SG 45431 A	16-01-1998
		US 5554339 A	10-09-1996
		US 5200051 A	06-04-1993
		US 5837446 A	17-11-1998
		US 5837454 A	17-11-1998
		US 5063081 A	05-11-1991
		US 5212050 A	18-05-1993
		US 5466575 A	14-11-1995
EP 0193676 A	10-09-1986	US 4653499 A	31-03-1987
		JP 61181441 A	14-08-1986
US 3911901 A	14-10-1975	NONE	
US 4534356 A	13-08-1985	AT 23943 T	15-12-1986
		CA 1208288 A	22-07-1986
		EP 0100667 A	15-02-1984
		JP 1715415 C	27-11-1992
		JP 3080495 B	25-12-1991
		JP 59044246 A	12-03-1984

フロントページの続き

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW

(72) 発明者 ヘラー、アダム

アメリカ合衆国、78731 テキサス州、オースチン、バルバーン サークル 5317

(72) 発明者 ガル、ヨラム

イスラエル、30065 キブツ ヤグア、ビー、オー、ボックス 126

(72) 発明者 アリア、ペーラード

アメリカ合衆国、94502 カリフォルニア州、アラメダ、サンタ クララ アヴェニュー 817

(72) 発明者 ヘラー、エフレイム

アメリカ合衆国、94618 カリフォルニア州、オークランド、スターク クノル ブレイス 44

(72) 発明者 ブラント、フィリップ、ジェイ、

アメリカ合衆国、94131 カリフォルニア州、サン フランシスコ、モントレイ ブールヴァード 268

(72) 発明者 ブリーク、マーク、エス、

アメリカ合衆国、94501 カリフォルニア州、アラメダ、カルハウン ストリート 2826

Fターム(参考) 4B063 QA01 QA19 QQ03 QQ68 QQ82
QR02 QR03 QR04 QS20 QS36
QS39 QX04

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.